

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 9.

PARASITES ET CANCER

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1931

PAR

J. M. Edouard BÉNECH

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 9.

PARASITES ET CANCER

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1931

PAR

J. M. Edouard BÉNECH

JURY { MM. COUTIÈRE, *Président*
LAUNOY, *Professeur*
RÉGNIER, *Agrégé*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
PERROT, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
G. DURSENT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut, G. O. ✱, ☉ I.	Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
GUERBET, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
BOUGAULT, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
GORIS, ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, ✱, ☉ I.	Botanique générale.
TASSILLY, ✱, ☉ I.	Physique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.

Professeurs honoraires : MM. A. VILLIERS, ✱, ☉ I, GRIMBERT, ✱, ☉ I, et DÉLÉPINE, O. ✱, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
FABRE, ☉ I.	Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LUTZ, ✱, ☉ I.	MM. PICON, ☉ I.	MM. BACH, ☉ I.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	FABRE, ☉ I.	BEDEL, ☉ I.
DELABY, ✱, ☉ A.	MASCRÉ, ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.
	FLEURY, ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année.	Chimie générale.
FABRE, ☉ I, et RÉGNIER, ☉ I, agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.	Micrographie.
LEROUX, ☉ I.	Physique.
DEVAL, ☉ I.	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☉ A., PICON, ☉ I., et FLEURY, ☉ I. : agrégés, chargés des travaux généraux de 4 ^e année.	

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, ☉ I.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE DE MON ANCIEN MAÎTRE

LE DOCTEUR ANDRÉ LÉRI

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

En souvenir d'une longue et affectueuse collaboration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUX

Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut, Directeur de l'Institut Pasteur
Grand croix de la Légion d'honneur

En témoignage de gratitude pour les éléments d'étude que nous avons trouvés à l'Institut Pasteur de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PEYRON

*Qui a bien voulu nous guider dans cette étude.
Remerciements.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. COUTIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire le grand honneur
de présider notre thèse.*

INTRODUCTION

Dans le vaste domaine des tumeurs les questions les moins étudiées ou sur lesquelles l'accord est le plus difficile à réaliser, sont comme on l'a noté depuis longtemps les questions frontières, c'est-à-dire celles qui se rattachent plus directement à la biologie générale, à la chimie biologique, à la parasitologie.

Ce fait tient sans doute à la difficulté d'utiliser et surtout d'associer, ces disciplines fondamentales trop souvent considérées comme accessoires dans la médecine pratique. Il n'existait jusqu'ici aucune étude générale d'ordre synthétique sur le sujet que nous avons adopté et qui est pourtant des plus importants. Les difficultés d'interprétation que présente la question et que nous avons pu vérifier suffiraient à expliquer cette lacune. Par contre il existe déjà de nombreux faits d'observation et d'expérimentation pour la plupart exacts ou intéressants mais portant seulement sur des cas particuliers. Nous avons ainsi pensé qu'une étude critique groupant ces documents divers, s'efforçant de dégager l'état actuel de la question et son orientation éventuelle dans l'avenir, pourrait être à la fois intéressante et utile.

Elle a été faite à l'Institut Pasteur au laboratoire du Dr Peyron qui a bien voulu nous guider de ses conseils. Pendant deux ans nous avons pu ainsi, tout en groupant les matériaux de ce travail nous familiariser avec l'évolution actuelle du problème du cancer. Nous avons examiné un matériel considérable de pathologie expérimentale et comparée relatif aux tumeurs des Mammifères, des Oiseaux et des Poissons. Il nous a été ainsi permis de mieux comprendre les causes fréquentes du désaccord entre les biologistes et les pathologistes spécialisés dans ces recherches.

Elles résultent en partie de ce que la plupart des théories ont été édifiées d'après des cas particuliers, le plus souvent chez l'homme et que leurs auteurs n'ont pas eu la possibilité ou le soin de vérifier si elles étaient applicables, et dans quelle mesure, aux diverses espèces animales. Or, quand on procède à des vérifications, on constate (sans qu'il soit nécessaire d'en donner ici des exemples) que toutes les théories doivent être abandonnées ou modifiées du moins dans leur généralisation exclusive.

C'est pourquoi dans ce travail nous nous sommes efforcé d'envisager

aussi objectivement que possible, les documents utilisés et les conclusions qui se dégagent de leur comparaison, abstraction faite de toute idée doctrinale préconçue.

Nous espérons que cette étude, la première à exposer le bilan de la question, sera utile pendant quelques années aux biologistes et aux médecins qui chercheraient à se documenter.

Nous ne songeons pas à dissimuler les imperfections de notre travail. Nous avons dû, limité par le nombre extraordinaire des documents, restreindre la partie de pure parasitologie. Elle se trouve d'ailleurs traitée d'une façon satisfaisante dans les ouvrages spéciaux ou les mémoires originaux.

Par contre nous avons jugé essentiel, car c'est le fond même du sujet, d'apporter un résumé de l'histogenèse et du mode de développement des diverses variétés de tumeurs correspondant à chaque parasite. Nous avons ainsi adopté l'ordre suivant :

Le livre I expose quelques notions préalables sur le parasitisme; les réactions locales et générales qu'il détermine; elles sont essentielles pour la compréhension des chapitres suivants.

Le livre II apporte de même un résumé indispensable portant sur la biologie et la pathologie générale des tumeurs et retenant spécialement ce qui a trait aux états pré-cancéreux qui nous intéressent directement. Nous essayerons d'y mettre en évidence d'une part l'unité biologique du processus cancéreux, d'autre part sa diversité étiologique qui s'impose de plus en plus.

Le livre III comprend l'étude systématique, par chapitres distincts, des divers parasites associés aux tumeurs et auxquels on peut attribuer un rôle pathogène. Nous avons laissé de côté comme nettement distincte la question des pseudo-parasites et nous nous bornerons à signaler le bilan négatif des recherches poursuivies dans cette voie.

Des chapitres spéciaux sont consacrés au Parasitisme dans les tumeurs des oiseaux, à la question générale des parasites végétaux, aux notions d'épidémiologie et de contagion éventuelle des tumeurs.

Le livre IV expose les conclusions théoriques et pratiques pour le problème pathogénique des cancers.

Il nous reste à remercier les divers parasitologues dont les conseils nous ont été des plus utiles dans la mise au point de ce travail : MM. les Professeurs Brumpt de Paris, Guiart de Lyon, Henry de l'Ecole vétérinaire d'Alfort, Joyeux de Marseille ainsi que MM. Massia et Morenas, de Lyon, Deschiens, Langeron et Rondeau du Noyer, de Paris, qui nous ont fait bénéficier de leur compétence sur une série de points d'ordre général ou

spécial. Nous témoignons également nos sentiments de gratitude aux éminents pathologistes de l'Institut vétérinaire d'Utrecht, M. le professeur Schornagel et son Assistant M. Hoogland ainsi qu'à M. Aynaud, Directeur du Laboratoire départemental de bactériologie d'Eure-et-Loir qui ont bien voulu mettre à notre disposition un matériel d'étude des plus intéressants.

Nous remercions enfin M. le Professeur Borrel qui nous a autorisé à reproduire quelques-unes de ses figures.

LIVRE PREMIER

Considérations générales sur le parasitisme

(Fig. 1 et 2)

I. DÉFINITION. — Tous les représentants du règne animal vivent en *commensalisme* (c'est-à-dire en association constante) avec les microbes et les organismes inférieurs. Il y a symbiose ou *mutualisme* lorsque les êtres associés profitent plus ou moins l'un de l'autre. L'exemple de ce phénomène est donné chez l'homme par certains microbes intestinaux qui utilisent la nourriture de leur hôte mais, en même temps, aident à digérer la cellulose. On désigne par le nom de *parasite* un organisme qui existe aux dépens d'un autre et peut être nuisible à son hôte. Le *parasitisme* représente ainsi une association de deux organismes dont l'un — le *parasite* — est plus ou moins nuisible pour l'autre — l'*hôte*. Il existe d'ailleurs entre le commensalisme pur et le parasitisme des formes intermédiaires.

Pour certains parasites qu'on nomme *obligatoires*, l'organisme-hôte est un milieu d'existence absolument nécessaire (vers intestinaux). D'autres peuvent vivre en dehors de l'organisme, mais y pénètrent occasionnellement. On connaît notamment chez les Nématodes des formes libres pouvant vivre assez longtemps en parasites, ou même passant une partie de leur existence dans la nature et l'autre dans le corps d'un animal servant d'hôte. Ces cas sont fréquents dans la famille des Rhabditidés. Il est possible aussi que certains Myriapodes puissent, le cas échéant, présenter un commencement d'adaptation au parasitisme.

2. RÉACTIONS DE L'HÔTE. — Elles sont variables. Certains parasites produisent dans les tissus de l'hôte *toujours les mêmes troubles* qui se traduisent par les mêmes symptômes cliniques. Le parasite peut alors devenir un *agent infectieux*. Tel est le cas de certains microbes, de plusieurs Protozoaires (Plasmodies du paludisme, Trypanosomes de la Maladie du Sommeil, Amibes dysentériques) et de plusieurs Helminthes.

D'autres parasites peuvent rester dans l'organisme pendant toute la durée de leur vie sans occasionner de troubles marqués, mais parfois ils sont capables de provoquer des lésions graves (certains vers intestinaux). Ici les symptômes, ainsi que l'action pathogène, ne sont pas *spécifiques* c'est-à-dire ne dépendent pas du caractère spécial du parasite et ne sont pas toujours de la même nature : par exemple, un ver par sa présence dans l'appendice, irrite la muqueuse et provoque l'inflammation, jouant le rôle d'un corps étranger irritatif quelconque ; une larve de mouche dans l'oreille y cause les mêmes troubles qu'un autre insecte, etc... Il s'agit ici d'une invasion par les parasites et non d'une infection spécifique.

D'autres parasites exercent à la fois une action mécanique d'invasion et une action toxi-infectieuse. Ainsi l'Ascaride peut déterminer à côté de son action toxique sur l'organisme, l'occlusion des voies biliaires, jouant le rôle d'un calcul. D'où, suivant les cas, des réactions variables surtout en ce qui concerne la métaplasie des tissus ou organes lésés qui jouent, comme nous le verrons plus loin, un rôle important dans la genèse des tumeurs.

Donc, le parasite peut être un agent spécifique d'infection et en même temps un facteur pathogène non spécifique pour un autre état pathologique.

EFFET TOXIQUE. — Dans les maladies microbiennes l'action pathogène des parasites est relativement simple : les microbes possèdent des substances toxiques qu'ils mettent en liberté après la mort (endotoxines), ou éliminent au cours de leur vie (exotoxines). En effet, l'expérience montre que le filtrat d'une émulsion de microbes produit chez l'animal les mêmes symptômes que la culture vivante.

Avec les Protozoaires et les Helminthes il n'en est pas de même ; par exemple, l'extrait des Bilharzies ne permet pas de reproduire la maladie bien que dans l'organisme le parasite exerce peut-être une action *toxique*. Toutefois, chez quelques helminthes appartenant à divers groupes zoologiques on a pu isoler, par la méthode bactériologique, des substances toxiques qui, introduites dans l'organisme, y reproduisent un syndrome d'intoxication analogue à celui provoqué par l'animal vivant. Dans certains cas (morsures d'insectes), le mécanisme chimique de la réaction a pu être précisé. C'est ainsi qu'en faisant un extrait glyciné du corps des moustiques, BRUCKE a obtenu une substance hémolytique et urticante, la Culicine, qui appliquée sur la peau, détermine une réaction locale passagère et hémolyse les hématies *in vitro*. L'immunisation du cobaye et du lapin, par cette subs-

tance, a été tentée mais sans résultat ; il s'agissait donc d'une substance simple, peut-être d'un acide.

Dans les maladies à Protozoaires la désintégration des parasites (paludisme) introduit dans la circulation générale des substances étrangères à l'organisme. La plupart de ces maladies à Protozoaires présentent un tableau de toxémie (toxicité pour le système nerveux, les capillaires et les hématies). Il s'agit des toxines libérées au cours de la destruction des parasites dans les tissus (accumulation des produits pigmentés de plasmodies dans les capillaires).

Chez les Helminthes la réaction variable de l'organisme soulève également des difficultés d'interprétation. Les corps des Douves sont très toxiques après leur décomposition : une ponction exploratrice d'un abcès causé par les douves est suivie d'une poussée d'urticaire violente et tenace (SAMBUC). Dès 1913, TAUFFLIEB, dans le laboratoire de GUIARD montrait que chez le cobaye, l'éosinophilie pouvait être produite expérimentalement par injection d'extraits de douves. D'autres auteurs, en particulier SABRAZÉS l'interprètent comme une réaction de défense antitoxique. Toutefois on ne peut établir un rapport précis entre la réaction locale et l'existence de toxines. La sécrétion de ces substances par les parasites vivants n'est peut-être pas seule en cause et il faut surtout tenir compte de l'irritation locale provoquée par la sortie des œufs à travers les tissus. Enfin, il ne faut pas confondre les toxines secrétées par le parasite vivant avec les produits de décomposition qui naissent dans le corps de ce dernier après sa mort.

Pour les Bothriocéphales on a observé que les parasites ou leurs œufs, rejetés par les malades atteints d'anémie, sont souvent altérés d'où l'opinion discutable que les Bothriocéphales malades ou morts peuvent seuls laisser diffuser leurs toxines et produire l'anémie.

Pour le kyste hydatique PRAETZ croit que le liquide du kyste agit par les substances albuminoïdes du sérum qui ont traversé sa paroi et que l'anaphylaxie expérimentale n'est qu'une anaphylaxie sérique. Cette théorie a été discutée par WEINBERG et CIUCA, mais le rôle des substances albuminoïdes dans l'origine de l'anaphylaxie est certain.

L'action locale du liquide hydatique du kyste consiste d'après DEVÉ :

1° Dans la cytolysé et la nécrose des cellules hépatiques avoisinant le parasite ;

2° l'éosinophilie locale ;

3° l'angiocholite ;

4° la péricystite scléreuse et la péritonite chronique.

5° la cirrhose hydatique.

En ce qui concerne les Ascarides l'injection dans l'œil d'un cheval de leur liquide périentérique produit des symptômes toxiques (WEINBERG et JULIEN). Ce fait a permis aux précédents auteurs de déceler la présence de la toxine dans le sang de chevaux porteurs de ces parasites. Ces injections provoquent des symptômes généraux graves, souvent de courte durée (dyspnée, sueurs profuses, diarrhée et quelquefois paralysie du train postérieur) paraissant de nature *anaphylactique*. Il est à remarquer que les chevaux sont sensibilisés plus ou moins par les ascarides de leur propre intestin et l'application de toxine pure déclanche un choc anaphylactique.

En somme l'étude des Helminthes toxiques aboutit aux conclusions suivantes :

1^o En ce qui concerne leur mode d'action général les substances toxiques des parasites sont *renfermées dans leur corps et mises en liberté par leur mort ou leur rupture* ;

2^o L'action locale de ces substances est surtout une action d'irritation ou une action *cytolytique* ;

3^o Ces substances sont *très faiblement toxiques* et ne produisent des *symptômes généraux* qu'à très hautes doses, en concentration *qui ne s'observe pas dans l'organisme* ;

4^o La toxicité plus ou moins intense du parasite est due à la *réaction de l'organisme, c'est-à-dire à son degré de sensibilisation*.

Certains vers intestinaux pénètrent dans la muqueuse (Anguillule, Trichocephale). D'autres helminthes pénètrent profondément dans les tissus et les organes, comme les Bilharzies. Le traumatisme déclanche une *réaction de l'organisme* et c'est de cette dernière que dépend l'intensité des réactions pathologiques.

3. ACTION MÉCANIQUE. — Les parasites peuvent, sans léser directement les tissus, gêner les fonctions mécaniques des organes. Par exemple les Ascarides peuvent oblitérer le canal de WIRSUNG, le canal cholédoque ou même l'intestin.

Outre l'effet indirect par *l'obstruction*, on observe des résultats analogues par la *compression*. Ainsi le kyste hydatique qui siège dans un organe parenchymateux comprime les tissus avoisinants, les vaisseaux sanguins et lymphatiques : d'où des troubles fonctionnels et anatomiques parfois plus graves que ceux liés à l'action toxique du même parasite.

4. ACTION SPOLIATRICE. — Les parasites tirent leurs substances nutritives de l'organisme hôte, soit par la destruction de ses cellules, soit par l'utilisation du sang et de la lymphe, mais les troubles fonc-

tionnels correspondants ne sont marqués que lorsque les parasites sont en très grand nombre.

Enfin, les parasites hématophages (moustiques, sangsues, ankylostomes) déterminent une anémie directe par perte de sang.

5. ACTION INDIRECTE.

a) La destruction des tissus, dûe aux actions toxique et traumatique du parasite, introduit dans la circulation une *quantité de substances* qui n'y existent pas normalement et qui peuvent produire des effets toxiques.

b) Le traumatisme des tissus causé par les parasites ouvre, d'autre part, la voie aux microbes ; c'est le cas surtout pour les vers intestinaux qui sont souvent, comme l'ont montré en particulier WEINBERG, GUIARD, etc., les vecteurs de germes infectieux (typhoïde. etc...)

Dans certains cas, les bactéries ayant pénétré, par un traumatisme quelconque, dans la circulation, se localisent dans les lésions causées par les vers. Par exemple, le kyste hydatique du foie peut se transformer en kyste suppuré.

Certains auteurs ont cherché à expliquer l'anémie dans les maladies vermineuses par l'effet d'une infection bactérienne secondaire. Se basant sur des considérations analogues BORREL a supposé que les parasites sont les vecteurs d'un virus cancéreux. L'hypothèse sera discutée plus loin, mais nous devons noter dès maintenant que divers parasites, comme les Amibes intestinales, qui servent de vecteurs à plusieurs bactéries de l'intestin, ne sont guère associés avec le cancer, pas plus que les Trichines qui pourtant pénètrent profondément dans les tissus.

Par contre, l'Echinocoque, qui possède des substances bactéricides et habite un organe riche en substances défensives, est parfois associé à une tumeur maligne.

RÉACTION HUMORALE. — L'infection microbienne déclanche dans l'organisme la formation d'anticorps déterminant l'état d'immunité contre l'agent infectieux. L'existence d'un degré variable de résistance acquise chez les porteurs de Protozoaires et d'Helminthes a aussi conduit certains auteurs à admettre comme un processus général cette production d'anticorps. Dans les pays où la bilharziose est endémique et fréquente, la maladie une fois développée, n'est guère modifiée par les invasions successives des parasites. Les Cestodes qui habitent l'intestin empêchent le développement des parasites de même espèce dans l'organisme infecté. Cependant on ne constate pas dans ces cas un effet neutralisant produit par l'organisme sur le facteur nocif, comme dans les maladies bactériennes : la réaction de l'organisme entraîne rarement la

guérison complète, c'est-à-dire la disparition entière des parasites et de leurs effets. L'organisme, d'une façon générale, paraît plutôt indifférent qu'actif. Les organes sont simplement moins sensibles aux parasites parce que les humeurs présentent un milieu défavorable pour leur développement.

Jusqu'ici la démonstration de l'existence des anticorps n'a pu être apportée *in vitro*. On aurait dû démontrer que le sérum des animaux résistant aux parasites neutralise dans ces conditions leurs substances toxiques.

On a cherché à établir l'existence des anticorps par les réactions de *précipitation* et de *fixation du complément* ; toutefois les cas positifs de séroréaction établissent simplement l'existence dans le sang de substances anormales dont la spécificité n'est pas absolue, et qui peuvent correspondre à des parasites divers d'espèces voisines.

En résumé, l'infestation parasitaire entraîne des modifications humorales diverses portant, les unes sur les éléments figurés, les autres sur l'état physico-chimique du sérum sanguin, et qui sont théoriquement susceptibles de *produire une prédisposition* vis-à-vis d'états pathologiques divers non infectieux.

RÉACTIONS CELLULAIRES

Nous n'avons pas à retenir ici la diminution du nombre des hématies ni celle des leucocytes, liées aux troubles de l'hématopoïèse ou à l'action des toxines hémolysantes. Mentionnons simplement une leucocytose modérée dans certains cas de parasitisme, par exemple d'helminthiase. Dans les infections à Protozoaires la mononucléose est fréquente. Plus importante est l'éosinophilie qui s'observe dans de nombreuses manifestations de parasitisme, mais qui n'est pas toujours proportionnelle au nombre des parasites. Les études fondamentales de WEINBERG sur cette question ont établi qu'elle pouvait être reproduite expérimentalement (cobaye) par des injections d'extraits de parasites divers agissant vraisemblablement sur la moelle osseuse et qu'elle était d'autre part proportionnelle à la sensibilité anaphylactique. Cette éosinophilie présente ainsi un grand intérêt pour la question des réactions humorales, en particulier pour la genèse toujours discutée des anticorps spécifiques mais pour la question qui nous occupe, les réactions des éléments cellulaires des organes ont un intérêt beaucoup plus direct. Ce sont elles que nous allons envisager maintenant. Elles sont *relativement faciles, sinon à interpréter, du moins à observer au niveau des cellules fixes du*

tissu conjonctif. Les réactions prolifératives des épithéliums restent au contraire plus difficiles à suivre.

1^o Réactions conjonctives.

Elles se déroulent suivant un processus général bien connu et relativement uniforme quelle que soit la cause qui le déclenche (corps étrangers, microbes, parasites, etc...). Dans la phase initiale on observe surtout des éléments lympho-conjonctifs, en particulier des éosinophiles. Les granulomes microscopiques ainsi constitués montrent parfois des cellules géantes. A la phase consécutive de réaction fibroblastique les éléments migrants disparaissent, partiellement incorporés à la fibrose issue du stroma lui-même. Les phénomènes secondaires de calcification ne sont pas rares autour du parasite. Il est parfois difficile d'établir si sa mort précède la calcification ou lui est plutôt consécutive. Dans un organe donné des parasites très différents peuvent déterminer des lésions presque identiques. Par contre les symptômes résultant de ces lésions inflammatoires du début varient considérablement suivant la nature et le rôle fonctionnel de l'organe lésé. Dans la vessie la première invasion par les œufs de *Bilharzie* se traduit par une cystite aiguë avec pus et sang dans les urines, mais lorsque les tissus sont moins sensibles cette réaction inflammatoire reste atténuée et passagère. *Elle peut même être minime ou secondaire par comparaison avec les poussées ultérieures d'hyperplasie progressive*. C'est le cas par exemple pour la lymphangite aiguë de la filariose suivie par la néoformation prolongée des éléments vasculaires et péri-vasculaires.

Lorsque le parasite est détruit ou complètement isolé de l'organe par la réaction conjonctive, l'irritation disparaît et la prolifération consécutive s'arrête. C'est du moins ce qui se produit pour les hyperplasies car les tumeurs proprement dites s'en distinguent précisément par la persistance de la prolifération. Malheureusement la distinction entre la réaction hyperplasique initiale et la néoplasie secondaire est ordinairement difficile comme on le verra par exemple dans la genèse du sarcome hépatique par *Cysticerque* chez le Rat. Il faut noter d'autre part que l'hyperplasie initiale, de type purement inflammatoire ou cicatriciel, est souvent la seule à présenter des caractères distinctifs pour un parasite donné (certains anneaux de sclérose péri-biliaire) et qu'ils disparaissent à la phase de transformation néoplasique.

Mais c'est surtout pour les épithéliums qu'il faut souligner l'importance et malheureusement aussi la difficulté de la distinction entre l'hyperplasie post-inflammatoire et la tumeur vraie. Nous la retrouvons

rons plus loin dans presque tous les types d'épithéliomes greffés sur le parasitisme et nous constaterons aussi que les auteurs suivant leurs tendances doctrinales, ont été amenés, les uns à souligner, les autres à réduire cette distinction entre les deux processus. Par exemple dans l'épithéliome spiroptérien de l'estômâc *Fibiger l'exagère, au point de nier l'état pré-cancéreux ; elle reste au contraire des plus discutables dans l'épithéliome distomien des voies biliaires et n'a pas été tracée nettement dans la bilharziose vésicale.*

D'autre part il faut souligner que la phase inflammatoire est singulièrement atténuée ou inconstante pour certains parasites, (*Muspicea* dans la glande mammaire de la souris). Borrel lui-même note que le passage du parasite n'entraîne qu'une réaction quasi nulle et temporaire. Ce fait peut représenter, comme on le verra plus loin, une objection au rôle cancérigène des parasites.

Arrivons maintenant à la notion qui a une importance particulière dans la conception (dûe principalement à Roux et à Borrel) d'un virus cancérigène véhiculé par les parasites. Elle se rattache à celle des épithélioses infectieuses. On sait depuis longtemps que dans certaines maladies à virus, les épithéliums au niveau de l'inoculation locale réagissent par une multiplication cellulaire variable soit temporaire soit prolongée et offrent à ce stade des inclusions d'aspect spécial considérées par beaucoup d'auteurs (et le plus souvent à tort) comme représentant le parasite lui-même. Sans vouloir aborder ici cette étude complexe nous pouvons souligner la prolifération adénomateuse bien connue dans le poumon du mouton au cours de la clavelée (BORREL, BOSCH, etc...). On n'a pas manqué de l'invoquer comme un argument en faveur de la théorie infectieuse des cancers.

2° Réaction métaplasique.

Elle est distincte de la néoformation proprement dite, mais lui est souvent associée. La transformation d'un type cellulaire normal en un autre également normal ou anormal, est un fait souvent constaté dans les inflammations chroniques, les régénérations et les tumeurs. Le cas le plus fréquent dans les lésions parasitaires est la métaplasie épidermoïde d'un épithélium de type glandulaire, par exemple celle de l'épithélium bronchique infesté par *Paragonimus* et qui est presque habituelle. Plus rare est la métaplasie pavimenteuse des canaux biliaires et pancréatiques. Généralement cette métaplasie épidermoïde s'arrête ou reste stationnaire lorsque l'irritation parasitaire prend fin. Dans cer-

tains cas le processus se poursuit et la genèse d'éléments indifférenciés représentant une assise génératrice conduit alors au cancer. C'est un fait bien connu en pathologie humaine en dehors du parasitisme et les exemples en sont nombreux (mamelles, voies et vésicules biliaires, canaux pancréatiques, etc...) c'est pourquoi la métaplasie est considérée avec raison comme un état pré-cancéreux.

BIBLIOGRAPHIE

GÉNÉRALITÉS

Outre les divers traités de parasitologie (BRUMPT, GUIARD, JOYEUX, LANGERON et RONDEAU DU NOYER, MANSON, NEVEU-LEMAIRE, NICLOT, RIVAS et VERDUN, etc).

Consulter :

ANDERSON (C. W.). — Thèse Paris, 1921.

ARLOING et JOSSERAND. — Contribution expérimentale à l'étude du rôle possible d'un parasitisme de transit dans l'étiologie des cancers de l'homme et en particulier des cancers du tube digestif. *Bull. de l'Assoc. française pour l'étude du cancer*, 1927, 16, pp. 777-790).

— *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 14 juin 1927, t. XCVII, n° 24.

BAYON (H. P.). — Parasites and malignant proliferations. *Journ. trop. Med. and Hyg.*, 1927, 30, pp. 73-80.

— Carcinome en coïncidence avec un *Cysticercus fasciolaris* chez une souris. *Parasitology Cambridge*, 1927.

BLUMENTHAL. — Les nouveaux travaux sur l'origine parasitaire des tumeurs malignes. *Deut. med. Woch.* Leipzig, 1926, 55, n° 10, mars 1926, 52, n° 11.

BLUMENTHAL (Ferd.). — Y a-t-il des parasites spécifiques du cancer. *Zentralblatt f. Bakt.*, 1927.

— Die parasitäre Aetiologie der bösartigen Geschwülste. *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1917, t. 16, p. 39.

BLUNS. — Untersuchungen über das Vorkommen parasitärer Organismen in Geschwülsten. *Virch. Arch.*, 1905, CLXIX, 475-85.

BOROVSKI. — On parasites in tumors, Vrach Saint-Petersbourg, XVIII, 622.

BOYCOTT. — A note on the poisonness of Worms. *Journ. of Pathol.*, 1905, p. 383.

- CAMERON (T. W. M.). — The helminth parasites of animals and human disease. *Proc. Roy. Soc. Med.*, XX, n° 5, 1927, p. 547-556.
- CHAUMONT. — De l'helminthiase dans ses rapports avec les maladies infectieuses. Thèse Paris, 1903.
- CHEATLE (Lenthal). — Examination of cancerous Tumors in animals collected by Dr Sambon during his recent researches. *J. Med. Trop. and Hyg.*, 1924, p. 298.
- COLELLA (C.). — Isto-patologia del Fegato da distomatosi. *Atti Inst. d'Incoraggiamento di Napoli*, 1922, LXXIII.
- Azione biologica di estratti di distomi. *Atti Inst. d'Incoraggiamento di Napoli*, 1922, LXXIII.
- La sierodiagnosi nella distomatosi epatica. *Atti Inst. d'Incoraggiamento di Napoli*, 1922.
- Di un preteso Coccidio in fegato di topi e di ratti. *Atti Inst. d'Incoraggiamento di Napoli*, 1924, LXXVI.
- COUTIERE. — Les Ultra-virus. *Revue critique Biologie Médicale*, nos 9 et 10, 1926.
- DEVÉ. — Pathologie des affections parasitaires non microbiennes du foie chez l'homme. *Arch. Parasitologie*, 1913, XVI, p. 211-281.
- DRABBLE. — Parasites in association with malignant growths. *Austral.vet. journ.*, 1928, t. 4, p. 122.
- DUPLAY et ÇAZIN. — Recherches sur la nature parasitaire du Cancer. Congr. Intern. d'Hyg. Londres, 1891.
- FAVRE (M.) et DECHAUME (J.). — Adénome ou inflammation. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 215, 20 décembre 1928.
- FISCHERS-WASELS. — Die parasitäre Aetiologie der Krebskrank. nach L. Heidenhain. *Münch. Med. Woch.*, 1928, p. 949.
- FLURY und LOEB. — Chimie et toxicologie des distomes. *Klin. Woch.*, 1926, p. 2054.
- FRANCHINI. — Série de leçons publiées par l'Institut séro-thérapique de Milan. *Neoplasmi*, 1926, p. 13.
- GALEOTTI et PENTIMALLI. — Ueber die von pathogenen Hefen und ihren Toxinen erzeugten Neubildungen. *Centralbl. f. Bakt.*, 1910.
- GALLI VALERIO. — La Neoformazioni nodulari nell organismo dell'omo e degli animali domestici. Parme, 1897.
- Rôle pathogène des Helminthes. *Ref. Ztbl. f. Bakt.*, 1914.
- GRAETZ. — Zeitschr. f. Immunit., 1912, XV, p. 60-96.

- GUGLIELMI (M.). — Action pathogène de quelques vers intestinaux. Thèse Lyon, 1905.
- GUIARTE. — La transmission héréditaire des infections à parasites animaux. Thèse Paris, 1923.
- HEGNER (R. W.). — The relations between carnivorous diet and mammalian infection with intestinal protozoa. *Amer. Journal of Hyg.*, 1924, IV, 393-400.
- ISRAEL. — Parasitisme dans les Néoplasies. Congrès intern. de Méd. Madrid, 1903, 1904, XIV, path. gén. 89-97.
- JOANNIDES (M.) et RILEY (W.-A.). — The dog as a carrier of disease to man. *Journ. Amer. med. Assoc.*, LXXXV, 1925, p. 1054-1055.
- KELLING. — Statistique sur la fréquence des vers intestinaux dans les cancers du tube digestif. *Wien. Klin. Woch.*, juillet 1909.
- KOPSCH. — Die Entstehung von Granulationsgeschwülsten und Adenokarzinom und-sarcom durch die Larven der Nematode Rhabditis fello. Leipzig, Thieme éd., 1919.
- KOZENGI. — Wie weit wirken bei dem Eindringen von Strongylo, der Larven und anderen parasitischen Nematoden in das Gewebe spezifische Reize. *Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, 1924, XXVIII, 179-187.
- KYERSCKOW AGERSBORG (H. P.). — Studies on the effect of parasitism upon the tissues with special reference to certain gasteropod molluscs. *Quart. J. Med. Sc. London*, 1923-1924, LXVIII, 361-401.
- LEROY. — Sur la toxicité du liquide péri-entérique d'*Ascaris megalocéphala*. *Arch. int. Phys.*, 1910, IX, fasc. 3, p. 276-282.
- LIESKE (Rud.). — Untersuchungen über die Krebskrankheit bei Pflanzen Tieren und Menschen. *Centralblatt. für Bakt.*, 1928, t. 108, p. 118.
- LOEB, MORRE et FLEISCHER. — Levures. *Centralbl. f. Bakt.*, 1912, t. 3.
- MAGROUSSON. — Endemiska svulster i silben-regionalen. S. Kanal. Vet. Tijdschr., 1915.
- MANSON-BAHR (P.-H.). — The relation of wild animals to certain diseases of man. *Proc. R. Soc. med.*, XIX, 1926, p. 31-43.
- MARSH. — *Journ. of Cancer. Research.*, 1929.
- NICLOT. — Action pathogène de quelques vers intestinaux. Thèse de Lyon, 1905.
- PARISOT et SIMONIN. — Toxines d'Echinocoques. C. R. Soc. Biol., 1920, LXXXIII, p. 15. *Id.*, p. 749 ; Toxicité et effets physiologiques du liquide vésiculaire de *Cysticercus pisiformis*. *Id.*, p. 937. Toxicité et action sur les appareils circulatoire et respiratoire de l'extrait

- total de *Taenia saginata*. *Id.*, p. 939. Effets sur l'intestin des injections d'extrait de *Taenia saginata*.
- PETIT. — Les états précancéreux et la pathogénie du cancer. Académie de Médecine, 1913.
- PETIT. — Rapp. Conf. Intern. Cancer. Paris, octobre 1910 et *Rev. Méd. Vétérinaire*, 15 octobre 1910.
- PIANESE. — Les vues anciennes et nouvelles sur l'hypothèse parasitaire des blastomes malins. *Giorn. dell Assoc. Napolitana dei Med. et Natur.*, sept. 1926, 17, pp. 12, 22.
- PODWYSSOTSKI. — Etude expérimentale sur le parasitisme des tumeurs. *Presse médicale*, 1900, 77.
- PUDER. — Untersuchungen über die geschwulsterregende Eigenschaft der Nematode *Rhabditis pellio*. *Ztschr. f. Krebsf.*, 22 : 384, 1925.
- RAILLET (A.). — Recherches expérimentales sur les tumeurs vermineuses du foie des Muridés. *Bull. Soc. Zool. France*, 1889, XIV, p. 62.
- REHORN. — Parasites et cancer. *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1928, 26, p. 404.
- RUDER. — Cancer et Inflammations. *Wiener med. Woch.*, 1929.
- SABRAZES. — Réaction éosinophile dans les maladies vermineuses. *Réun. biolog.* Bordeaux, 6 décembre 1910.
- SAMBON (L.-W.). — Researches on the epidemiology of cancer made in Ireland and Italy. *Journ. of Tropical Medicine and Hyg.*, febr. 2 1925, p. 39 et p. 71.
- The elucidation of cancer. *Journ. Trop. Méd. and Hyg.*, june 1924, p. 124.
- SCHMIDT. — Sur l'origine parasitaire des tumeurs malignes. *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1926, t. 23.
- SCHMIEDEN. — Infection, Parasitismus und Gewächsbildung. *Centralbl. f. allg. Pathol.* 1927,, 40, suppl., pp. 21-36 et 120-133.
- SHIPLEY (A.-E.). — Rats and their animal parasites. *The Journ. of economic biology*, III, 1908, p. 61-83.
- SIMONIN. — Introduction à l'étude des toxines vermineuses. Nancy, 1920.
- SKUHERSKY. — Origine parasitaire des états précancéreux chez les lapins et les porcs. *Cas. Lek. Osk.*, 1926, 65, pp. 393-398.
- SIMPSON (W.). — Dr Sambon's Cancer Inquiry. *Journ. of Trop. Med. e Hyg.*, 1924, p. 123.
- STEENSTROM. — Enzootisches Auftreten von Geschwülsten bei Rind und Pferd. *Veröffentl. der med. Staatssanität in Stockholm*, 1915.

- SUFFRIN. — Etat actuel de nos connaissances sur l'évolution des Nématodes parasitaires de l'homme et des vertébrés. Thèse Paris, 1923.
- SCHMIEDEN. — Infection, parasitisme et formation des tumeurs. *Centrbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat.*, Jena 1927, 40, fasc. suppl., p. 21 à 36 et 120 à 123.
- STOLZE. — Die parasitäre Krebstheorie im Licht klinischer Beurteilung. *Med. Klinik*, 1928, t. 24, p. 318.
- TEUTSCHLANDER. — Infektion, Parasitismus und Gewächsbildung. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatom.* Iéna, 1927, 40 fasc. suppl., p. 37-53 et 120-133.
- WEINBERG. — Du rôle des Helminthes, des larves d'Helminthes et des larves d'insectes dans la transmission des microbes pathogènes. *Annales Inst. Pasteur*, juillet 1907.
- WEINBERG et CIUCA. — Recherches sur l'anaphylaxie hydatique expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur*, 1913, pp. 958, 987, 1318.
-

LIVRE II

Considérations préliminaires sur la pathologie générale et comparée des tumeurs

I

DÉFINITION

Nous allons rappeler d'abord diverses notions qui nous paraissent essentielles aussi bien pour aborder l'interprétation des observations groupées dans notre étude que pour apprécier l'importance générale de la question du parasitisme dans l'étude des tumeurs.

En ce qui concerne la pathologie humaine, nous disposons des données étendues exposées dans les traités de MENÉTRIER, MASSON, ROUSSY, etc... Pour la pathologie comparée nous avons pu utiliser les nombreux documents réunis au laboratoire A. PEYRON, en particulier sur les tumeurs des oiseaux et des poissons.

Définition générale des tumeurs.

Voici ce qu'écrit MENÉTRIER à propos des tumeurs malignes :

« Caractérisé cliniquement par une tumeur locale, apparente ou cachée selon l'organe dans lequel il se développe et qui, progressivement, envahit et empoisonne l'organisme entier, le cancer n'est pas une maladie mais un processus morbide. C'est un processus d'auto-infection de l'organisme par des cellules proliférées, envahissantes et destructrices des éléments normaux avec lesquels elles entrent en conflit.

Tous les éléments cellulaires de l'organisme sont éventuellement capables de cette activité pathogène, exactement dans la mesure où ils sont capables de prolifération et d'hyperplasie régénératrices, irritatives ou compensa-

trices, fonctions normales dont le processus cancéreux représente la déviation pathologique. »

Aux tumeurs malignes s'opposent les tumeurs dites bénignes dont les caractères sont les suivants (ROUSSY) :

« Elles restent indéfiniment localisées, n'envahissent pas les tissus voisins, ne les détruisent pas mais simplement les refoulent, ne prolifèrent pas à distance, ne récidivent pas après ablation. Elles sont caractérisées par la prolifération surabondante, localisée, d'une ou de plusieurs cellules. Cette prolifération est ordinairement limitée par une réaction des tissus environnants, habituellement le tissu conjonctif commun, qui leur forme une limite périphérique précise. »

Voici, d'autre part, ce qu'écrit MASSON, dans son excellent Précis *Diagnostic de laboratoire* (Maloine, éditeur) :

« Les tumeurs sont des édifices purement tissulaires ou cellulaires dont le mécanisme essentiel est la prolifération des cellules d'une région déterminée. Elles forment des massifs persistants et vivent en parasites sur l'organisme où elles sont nées. Il en est qui sont constituées par des tissus normaux en soi, mais anormalement situés, elles résultent d'un vice de développement. Des cellules à potentiel évolutif plus ou moins complexe se sont déplacées. Exclues par là même de la fédération organique, elles ont donné naissance à un massif tissulaire dont la croissance et la différenciation limitées sont réglées par les capacités évolutives de leurs éléments initiaux. Ce sont des *tumeurs dysgénétiques*.

D'autres se développent à l'occasion d'une irritation chronique en marge d'une lésion inflammatoire. Leur point de départ est un tissu faisant partie de la fédération organique. Leur accroissement est dû à l'irritation et cesse avec elle, mais l'édifice né de l'irritation peut survivre à celle-ci. Elles résultent d'une surproduction cellulaire liée à un agent irritatif différent de la cellule même. Ce sont des *tumeurs hyperplasiques*.

D'autres nées de cellules fertiles quelconques, s'accroissent indéfiniment par prolifération de leurs éléments propres. Cette fertilité indéfinie et autonome est une propriété nouvelle acquise par les cellules. Les tumeurs ainsi constituées sont les *tumeurs néoplasiques* ou *néoplasmes* ».

Suivant qu'ils évoluent sur place ou envahissent les autres tissus, ils sont dits bénins ou malins et MASSON ajoute :

« Tumeurs dysgénétiques, hyperplasiques et néoplasiques diffèrent par l'essence même de la fertilité de leurs constituants ; fertilité embryonnaire

pour les premières, fertilité irritative de cause externe pour les secondes, fertilité intégrale et autonome pour les troisièmes. »

A noter deux points essentiels :

1^o La distinction schématique entre les tumeurs bénignes et malignes n'a pas une valeur absolue et il existe entre elles de nombreux types intermédiaires.

2^o La définition biologique générale des tumeurs, par rapport aux tissus normaux est difficile à formuler d'une façon rigoureuse ou satisfaisante. On trouvera ce fait particulièrement souligné dans le Précis des tumeurs de PEYRON et MONTPELLIER dans (*l'Encyclopédie médico-chirurgicale*, en cours de publication).

Examinant, en effet, la série des caractères distinctifs d'ordre histologique ou clinique qui ont été invoqués, ces auteurs montrent qu'ils sont loin d'être toujours associés et que chacun d'eux *envisagé en particulier peut se trouver inconstant, discutable ou même inexact*. Tels sont, par exemple :

a) *Le caractère purement local des lésions au début*. Le nodule microscopique initial, limité à une seule zone d'un tissu ou d'un organe représente le point de départ exclusif (théorie unicentrique) des générations cellulaires ultérieures destinées à envahir les tissus ou à coloniser à distance. Mais en fait, on trouve parfois sur un même individu des tumeurs primitives multiples issues d'organes différents. D'autre part, dans un néoplasme donné, les nodules initiaux sont parfois distincts (pluricentriques) plus souvent qu'on ne l'avait cru autrefois. Exemple : Epithéliome cirrhotique du foie ; épithéliomes du sein, myomes de l'utérus, tumeurs nerveuses diverses : neuroépithéliomes, schwannomes, etc.

b) *Evolution progressive, permanence et incurabilité des lésions*. En réalité, on voit parfois des tumeurs régresser et l'évolution par poussées est assez fréquente.

c) *Accroissement rapide et récidives après extirpation* distinguant le cancer des tumeurs bénignes. Ici, nombreuses réserves. Certaines tumeurs bénignes (lipomes, chondromes) sont susceptibles de récidives ; d'autre part, certains cancers ont une évolution très lente, cancer du sein des femmes âgées) ou des récidives tardives jusqu'à 15 et 20 ans.

d) *Infiltration histologique caractéristique des tissus voisins*. Son extension, souvent à une grande distance, rend fréquemment illusoire l'intervention chirurgicale même précoce. C'est un caractère fondamental auquel on ne connaît que de rares exceptions par exemple celle des tumeurs

des cellules argentaffines de l'appendice ordinairement bénignes en dépit de l'infiltration complète de la paroi intestinale.

e) *Tendance constante à l'ulcération du moins dans l'épithéliome.* En fait, l'ulcération est souvent liée à des processus secondaires : congestion, stase veineuse ou lymphatique, etc...

f) *Développement de métastases par embolie cellulaire* dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Caractère fondamental ; on connaît toutefois depuis les études de LOEB la genèse d'embolies dans la *simple régénération du corps thyroïde*.

g) *Caractère accidentel de la genèse du cancer selon BROCA.* Cette notion est contredite par le progrès de nos connaissances sur l'hérédité, en particulier pour le neuroépithéliome rétinien.

h) *Distinction entre les lésions néoplasiques vraies et les processus d'origine infectieuse ou inflammatoire.* Notion toujours importante dans la pratique quotidienne de diagnostic des tumeurs, mais qui, dans sa définition biologique générale, n'est pas toujours d'une application facile. Certaines lésions longtemps réservées comme douteuses sont classées aujourd'hui comme néoplasies véritables ; c'est le cas des sarcomes des oiseaux (1). Par contre, on ne s'accorde pas encore sur la nature de la maladie de Sticker ou lympho-sarcome infectieux des voies génitales du chien (pennis et vagin, transmis par la copulation) qui peut se greffer à d'autres animaux (renard), ce qui serait plutôt en faveur d'une lésion purement inflammatoire.

i) *Caractère anarchique ou du moins autonome du processus cancéreux* qui échapperait ainsi aux divers facteurs de la régulation cellulaire ou même au métabolisme général. Cette notion a été développée d'une façon assez variable par les auteurs, mais sous sa forme absolue, elle est contredite par de nombreux faits et en particulier les modifications *somatiques ou corrélations d'ordre humoral* consécutives aux tumeurs des di-

(1) Voir la série des démonstrations de A. PEYRON à l'Association française du cancer depuis 1919. Dans les discussions auxquelles elles donnèrent lieu, la nature néoplasique des lésions avait été contestée à tort par de nombreux pathologistes (BRAULT, LETULLE, DURANTE) qui en faisaient un simple granulome. Mais depuis ces études initiales faites à l'aide de la souche venue d'Amérique, de nouvelles tumeurs spontanées ont été greffées, 3 par A. PEYRON et 6 par différents laboratoires d'Europe. La nature néoplasique n'est donc plus contestée, malgré l'opinion dogmatique de DURANTE qui estimait que la reproduction expérimentale par virus filtrant devait la faire écarter *a priori*.

verses glandes endocrines (gigantisme, obésité, pseudo-hermaphrodisme, virilisme, puberté précoce, etc...).

j) *Caractère permanent et fixe* de la morphologie néoplasique se retrouvant identique dans les métastases et les récidives. En réalité, les études expérimentales ont mis en évidence la possibilité d'un changement de type (épithélio-sarcome expérimental de la souris). La spécificité ne résiderait donc plus aussi exclusivement qu'on l'avait cru jusqu'ici dans l'élément cellulaire lui-même.

Telles sont les remarques ou réserves qu'appellent les divers caractères jusqu'ici invoqués dans la définition des tumeurs. On saisira encore mieux leur importance lorsqu'on rencontrera plus loin à propos des réactions cellulaires déterminées par les parasites, certaines difficultés d'interprétation dont il ne faut ni méconnaître ni exagérer l'importance. En définitive, malgré les immenses progrès réalisés en ce qui concerne l'évolution et l'étiologie particulières aux diverses variétés, nous ne sommes guère plus avancés sur le concept général des tumeurs que ne l'était VIRCHOW il y a 60 ans, au début de la pathologie cellulaire :

« On aurait beau, disait-il, mettre quelqu'un à la question pour lui faire dire ce que sont en réalité les tumeurs, je ne crois pas qu'on puisse trouver un seul homme qui soit en mesure de le dire. »

II

CLASSIFICATION ET MULTIPLICITÉ DES TUMEURS

La genèse des tumeurs étant, d'une façon générale, liée à un processus de régénération anormale et illimitée, on conçoit qu'elles puissent se développer aux dépens de la plupart des tissus et organes, de sorte que chaque variété histologique de tissu offre, à côté de son type embryonnaire et de son type adulte, un type néoplasique *correspondant plus ou moins à celui des cultures*. Ce type néoplasique a lui-même une morphologie et une évolution variables (tumeurs bénignes et malignes) qui restent liées *d'une façon générale au degré de différenciation*. En effet, cette dernière suit inéluctablement la division cellulaire (Notion générale apportée par CHAMPY dans la culture des tissus et développée par de nombreux auteurs : PEYRON, MASSON, etc... à propos des tumeurs).

Il nous suffira d'exposer ici quelques caractères distinctifs fondamentaux entre les diverses variétés de tumeurs. Pour les épithéliomes il faut

distinguer les revêtements de type cutanéomuqueux (peau, œsophage, col de l'utérus, vagin, vessie, etc.) et les revêtements de type cubocylindrique ou prismatique (tube digestif, appareil respiratoire). Les stades successifs de la tumeur (hyperplasie simple, papillome ou adénome, épithélioma infiltrant) s'y retrouvent tous de façon assez identique, mais les revêtements du premier groupe sont beaucoup plus aptes que les seconds à développer, sous l'influence des parasites, des lésions précancéreuses et cancéreuses. Ainsi, par exemple, dans l'estomac du rat le revêtement pavimenteux du proventricule développe seul l'épithélioma spiroptérien sous l'influence du parasite et de ses produits toxiques ; le segment glandulaire, ou estomac proprement dit, restant indemne. Ce fait tient à ce que les phénomènes de nécrose et de cytolysé en rapport avec la fragilité des éléments cellulaires *s'y effectuent trop rapidement pour permettre l'apparition de la régénération ou hyperplasie cancérigène* qui s'effectue au contraire facilement au niveau des éléments plus résistants de l'épithélium pavimenteux précédent. A noter toutefois que le revêtement cubocylindrique des voies biliaires est également apte aux néoformations cancérigènes issues du parasitisme. Mais il s'agit d'éléments beaucoup moins fragiles et différenciés que ceux d'une muqueuse gastrique et qui sont susceptibles de réagir d'une façon prolongée à la présence permanente des parasites.

Parmi les tumeurs des tissus de substances conjonctives, ce sont surtout les variétés malignes communément groupées sous le terme général de sarcome qui nous intéressent, et plus spécialement leur variété conjonctive pure issue du tissu conjonctif banal (fibroblastes). En fait, les cancers d'origine parasitaire sont beaucoup plus souvent des épithéliomes ce qui cadre bien, remarquons-le à nouveau, *avec le caractère ordinairement lent des processus précancéreux ou cancérigènes*. Nous n'avons en effet à placer en regard qu'un groupe de tumeurs conjonctives les sarcomes à Cysticerques du foie du rat. On verra d'ailleurs que cette néoformation maligne du tissu conjonctif de soutien peut présenter un polymorphisme considérable.

III

MÉCANISME GÉNÉRAL DE LA FORMATION DES TUMEURS

Contrairement à une opinion trop souvent reproduite dans les articles de vulgarisation ou même dans les traités techniques, la *constitution et le mode de développement des tumeurs sont aujourd'hui assez bien établis*.

Il s'agit d'un trouble dans la multiplication de l'élément cellulaire portant le plus souvent sur la reproduction indirecte ou cinèse qui l'emporte de beaucoup en importance sur la multiplication directe ou amitose. Les cinèses se trouvent modifiées : *a)* dans *leur rythme* normalement soumis aux actions régulatrices (ontogénie normale, régénération, etc...) ; *b)* dans *leur orientation* habituelle d'où des bourgeons anormaux (invaginations ou évagination suivant les cas) qui rompent la topographie normale ou l'équilibre des tissus qui conduisent secondairement à l'infiltration de ces derniers après rupture des membranes limitantes ou basales. Ces dispositions qui caractérisent l'épithélioma, loin d'être spéciales ou mystérieuses, représentent simplement une sorte de caricature du mécanisme normal de bourgeonnement qui s'observe dans les divers stades de l'organogénie. De fait, dans certains cas (tumeurs bénignes, tumeurs à tissus multiples ou embryomes, etc...) la néoformation restitue avec la même pureté qu'à l'état normal le processus général d'accroissement et les actions morphogènes réciproques des tissus en contact. L'infiltration des tissus à distance par voies lymphatique ou vasculaire, tenue avec raison comme caractéristique des tumeurs malignes, ne représente qu'un phénomène purement secondaire. Si important qu'il soit au point de vue clinique, il ne donne pas la clef du processus initial, et pour le biologiste l'étude des stades de début ou même des états précancéreux a beaucoup plus d'intérêt.

IV

CARACTÈRES CYTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA CELLULE CANCÉREUSE

Lorsque la micrographie et la pathologie cellulaire étaient encore à leur début, certains observateurs avaient voulu faire de la cellule cancéreuse une entité spécifique et expliquer par *des particularités morphologiques spéciales*, son pouvoir de multiplication illimité. Cette conception fut abandonnée lorsque les progrès de la cytologie eurent établi que dans chaque variété de tumeur les éléments isolés présentaient toujours des particularités cytologiques ou biologiques dérivées des cellules correspondantes et en corrélation avec la physiologie cellulaire normale. Ainsi on verra plus loin qu'il ne reste rien des hypothèses apportées sur le rôle des prétendus parasites intracellulaires. De même les diverses théories relatives à un mode de multiplication spécial de la cellule cancéreuse

(mitose asymétrique, mitose sexuelle ou hétérotypique) ont été reconnues inexactes.

La cellule cancéreuse n'apparaît donc plus aujourd'hui comme l'élément spécial et mystérieux que les chercheurs du début avaient cru isoler. Les premiers stades du cancer, aussi bien que ses phases avancées d'évolution, paraissent résulter simplement de troubles dans la succession ou l'association de certains processus élémentaires, abstraction faite des facteurs étiologiques divers qui peuvent les déterminer et que nous allons maintenant envisager.

V

LA DIVERSITÉ ÉTIOLOGIQUE DES ÉTATS PRÉCANCÉREUX ET DES TUMEURS, LEUR CLASSIFICATION

Les études minutieuses faites sur les cancers dans les domaines les plus divers (histopathologie, physiologie générale, chimie biologique) paraissent avoir bien établi leur *unité biologique*. Par contre, la diversité de leur origine suivant les espèces et les variétés de tumeurs examinées s'affirme de plus en plus, après les recherches expérimentales des 15 dernières années.

D'autre part, l'expérimentation vient de confirmer la notion des états précancéreux apportée depuis longtemps par la pathologie générale chez l'homme (en France surtout par MÉNÉTRIER). Le lien que les lésions chroniques issues d'irritation ou d'inflammation prolongées présentent avec la tumeur maligne proprement dite est beaucoup plus direct en effet, qu'on ne l'avait cru pendant longtemps puisque la greffe d'une de ces lésions hyperplasiques ou bénignes suffit parfois (cancer du goudron par exemple) pour révéler immédiatement la nature maligne du processus (1).

Nous allons nous borner à énumérer les facteurs étiologiques.

(1) Cette notion très importante du raccourcissement ou de la suppression du temps de latence, surtout développée par BANG, s'applique pleinement aux tumeurs spontanées de l'homme; elle tend à confirmer le caractère continu du processus.

a) FACTEURS D'ORDRE LOCAL.

a) Agents physiques : rayons X (radiologues) radium (expérimentalement chez le rat, la souris et le cobaye : épithéliomes de la peau, des glandes mammaires, des voies biliaires) et lumière solaire (xeroderma).

b) Agents mécaniques : irritations prolongées de siège et d'ordres divers (pince-nez, pessaires, chicots dentaires, appareils de prothèse, tumeurs du garrot chez le cheval, du cuir chevelu chez les Musulmans par rasoir mal affûté) traumatismes divers (ostéosarcomes des membres, chordomes du coccyx).

c) Agents chimiques : Cancers de la peau par intoxication arsenicale prolongée ou accidentelle, cancer pulmonaire des mineurs saxons de Schneeberg (Mines de cobalt et arsenic), diverses variétés d'épithéliomes cutanés par le goudron ou ses dérivés, maladies professionnelles multiples (ouvriers de l'asphalte, vernisseurs, maladie du brai, cancer des ramoneurs, cancer de la poix chez les cordonniers, industries de la paraffine, du pétrole, des huiles lourdes, cancers des fileurs, etc... Intoxications d'origines diverses : bétel et tabac (sur les lèvres et la muqueuse buccale), etc... Action à la fois générale et locale ; cancer expérimental de la trachée après intoxication, par la fumée de cigarette chez les souris.

d) Scléroses diverses : cancers des trajets fistuleux, des cicatrices de brûlures et même des plaies de guerre ; Kangri, cancer des indigènes du Cachemire (chaufferette), cancers cicatriciels de l'œsophage, cancers greffés sur leucoplasies diverses, langue, vessie, col utérin, etc. ; dilata-tions bronchiques et cavernes de tuberculose, etc...

e) Irritations chroniques inflammatoires diverses : lithiase de la vésicule biliaire ou des voies urinaires, cancer greffé sur lupus.

f) Tumeurs issues de malformations et vestiges embryonnaires dans les divers organes (peau, nævi pigmentaires, hidradénomes sudoripares, système nerveux, malformations épendymaires, glioses, etc...

b) FACTEURS D'ORDRE GÉNÉRAL.

A. *Infectieux*. — a) Rôle contesté des facteurs infectieux purs, syphilis et tuberculose qui n'agissent, en réalité, que par leurs lésions locales.

b) Certaines maladies à virus filtrant ou à inclusions paraissent susceptibles de déterminer directement des hyperplasies épithéliales, par

exemple, prolifération épithéliomateuse du poumon de la clavelée chez le mouton, d'où la notion des épithélioses infectieuses de Borrel. c) Notion récente et fondamentale des virus filtrants dans les tumeurs des oiseaux ; limitée jusqu'ici au sarcome, elle sera vraisemblablement étendue à certains épithéliomes.

B. Rôle très vraisemblable mais d'une signification encore discutée, de certains facteurs de chimisme humoral ou endocrinien, par exemple, rôle cancérigène de l'hyperglycémie (douteux) de l'hypercholestérolémie (plus probable mais inconstant), de l'avitaminose (cancer de l'estomac chez des rats carencés) notion qui paraît appelée à prendre une plus grande importance, rôle probable mais toujours discuté des variations du pH (alcalinisation) dans la genèse des tumeurs spontanées ou des récidives ; rôle des diverses glandes endocrines (discuté et ne portant probablement que sur les états précancéreux).

Cette multiplicité des facteurs cancérigènes certainement destinée à s'accroître, a une grande importance pour l'interprétation des tumeurs d'origine parasitaire.

Il ne nous appartient pas de prendre parti entre les auteurs qui considèrent (c'est la majorité) le cancer comme une lésion locale et ceux qui en font une maladie générale. Indiquons simplement que la *notion importante de l'hérédité (variation, mutation, etc...) bien établie dans certains cas, garde son importance dans les deux hypothèses.*

En ce qui concerne les parasites, objet exclusif de notre étude, l'accord n'est pas fait sur le mécanisme de leur rôle cancérigène. Il s'agirait, suivant les uns, de lésions irritatives d'ordre purement local et, selon les autres, de l'inoculation d'un agent infectieux.

LIVRE III

Étude systématique de l'association du parasitisme avec les processus néoplasiques

CHAPITRE PREMIER

PROTOZOAIRES

Nous avons adopté ordinairement pour désigner les parasites cités les noms utilisés par BRUMPT dans son *Précis de Parasitologie* (1927).

RHIZOPODES

Amibes. — Genre *Entamœba*.

ENTAMŒBA DYSENTERIÆ

Le noyau, petit, situé à la périphérie, contient un seul karyosome. Le cytoplasme contient des hématies au stade hématophage.

Ce protozoaire habite le gros intestin de l'homme et produit des lésions tantôt aiguës (inflammation et nécrose de la muqueuse), tantôt et plus souvent chroniques (ulcération et hyperplasie). Dans ce dernier cas, l'hypertrophie polypoïde de la paroi intestinale représente un terrain favorable pour le développement du cancer. *Toutefois, on n'a pas noté jusqu'ici une fréquence plus grande des tumeurs dans les régions où la dysenterie amibienne est endémique.*

La simplicité de la structure des *Amibes* est une cause d'erreurs fréquentes. Les observateurs peu expérimentés prennent pour des amibes des cellules épithéliales ou des leucocytes déformés et, par conséquent, en trouvent presque partout. Il n'est donc pas étonnant que des recherches anciennes faites sur des néoplasies à éléments atypiques

et dégénérés aient abouti plusieurs fois au diagnostic « d'*Amibes intracellulaires* ». Même en 1912, on trouve chez un auteur américain, STROBELL (d'après EISIN) la description d'une amibe observée dans des tumeurs de la mamelle et désignée comme « *Cancrimeoeba macroglossa* » et présentant un noyau lobulé polymorphe, avec un cytoplasme opaque. En réalité, il ne s'agit pas d'une Amibe, et pour éviter de semblables erreurs, il faut, outre l'examen à l'état frais, faire des préparations par des procédés spéciaux de fixation (liquides de Bouin ou de Schaudinn) et de coloration (hématoxyline ferrique). En dehors de la présence du noyau typique du parasite, le diagnostic d'« amibes » ne peut être accepté.

L'étude critique des observations de néoplasies du gros intestin ou du rectum observées chez des sujets atteints de dysenterie amibienne montre qu'il s'agit le plus souvent de pseudo-tumeurs ou granulomes d'origine inflammatoire. On se reportera pour ce point aux études des auteurs sud-américains Gaminara, Lasnier, Finchetto et Vacarezza, etc. Les cas d'épithéliomes vrais susceptibles d'être rapportés à l'action de l'*Entamoeba* restent encore douteux.

Le court mémoire de Gaultier cité plus loin mentionne une série d'observations françaises de valeur certainement inégale relatives à des tumeurs du colon et du rectum [Carles et Froussard, Brailowsky-Charpin, A. Monod, Bensaude et Baraduc, Foucaud, etc.] dans lesquelles il n'est pas toujours facile d'établir que la genèse de l'épithéliome est vraiment secondaire aux lésions dysentériques et directement liée à l'action des Amibes.

Tout récemment Delort et Bergenstein (Soc. de Méd. de Paris, 28 juin 1930) ont signalé deux cas de cancers rectocoliques coïncidant avec une rectocolite amibienne. Dans le premier (femme de 56 ans) la rectocolite amibienne ancienne avait été seule diagnostiquée ; le cancer se révéla tardivement par des phénomènes d'occlusion. L'examen histologique (Rubens-Duval) indique une polypose en dégénérescence maligne mais aucune précision n'est apportée sur le lien génétique avec les Amibes qui, d'une façon générale, reste toujours difficile à affirmer.

Dans le second cas (homme de 69 ans) la dysenterie de date récente (18 mois) et le cancer ont été simultanément reconnus. Ce dernier s'est trouvé confirmé par biopsie. Toutefois les auteurs reconnaissent eux-mêmes qu'il n'y a pas de raison sérieuse d'admettre le rôle de la dysenterie amibienne dans la genèse des deux tumeurs (1).

(1) Franchini dans une leçon récente 1926 (publiée par Neoplasmi) donne une figure macroscopique d'un épithélioma du rectum (homme, 40 ans)

FLAGELLES

Octomitides. — Genre *Giardia*.

GIARDIA INTESTINALIS

Ce flagellé très mobile, d'aspect pyriforme se rencontre assez souvent chez l'homme dans l'intestin et les voies biliaires, spécialement dans les pays chauds. Il peut déterminer des phénomènes d'entérite de durée parfois très longue et à rechutes fréquentes.

Une intéressante observation de R. Gaultier est favorable du point de vue clinique tout au moins au rôle cancérigène de ce parasite. L'examen histologique du cancer colique après extirpation a été pratiqué par Herrenschmidt qui confirme le diagnostic clinique d'épithélioma mais signale l'absence des parasites au niveau même de la tumeur (Voir l'Observation détaillée in *Bulletin de Soc. de Gastro-entérologie*, octobre 1926, dans *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, tome IX). Il s'agit d'un adulte : « J'ai suivi, dit l'auteur, au rectosigmoïdoscope l'évolution d'une giardiose rectocolique. Après 18 mois de traitement parasitaire insuffisant, j'ai assisté à l'apparition d'un petit champignon néoplasique sur une ulcération giardienne, ce qui amena à pratiquer une colectomie qui entraîna la guérison maintenue depuis 5 ans. »

Les parasites ayant disparu après la résection du rectum l'auteur considère comme vraisemblable qu'ils étaient localisés sur ce dernier.

En définitive, si on tient compte d'une part de la rareté des cas probants, et de l'autre de la fréquence de l'infestation du tube digestif par les deux parasites précédents, il paraît difficile de leur attribuer un rôle cancérigène direct.

SPOROZOAIRES

Protozoaires qui se multiplient par sporulation et passent quelques stades de leur évolution dans les cellules ou les tissus. Multiplication

greffé sur papillome et sur les coupes histologiques duquel la présence d'Amibes a été constatée. Il mentionne également un cancer du rectum chez un sujet jeune porteur d'Amibes depuis plusieurs années.

suivant les deux types alternants : 1^o la schizogonie ou division des parasites adultes — les schizontes — en mérozoïtes ; 2^o la sporogonie ou transformation des mérozoïtes en éléments mâles et femelles — les gamètes — qui s'unissent respectivement en zygotes (oocystes).

Coccidies. — Genre *Eimeria*.

Sporozoaires parasites des cellules épithéliales.

La schizogonie se produit dans la cellule épithéliale. Les mérozoïtes néoformés quittent la cellule et pénètrent dans un certain nombre d'autres cellules. Le zygote ou oocyste est extracellulaire ; éliminé par le corps, il infecte d'autres organismes.

Eimeria perforans habite l'intestin grêle du lapin et produit la coccidiose intestinale, notamment l'inflammation de la muqueuse. La réaction hyperplasique est peu marquée.

Eimeria stiedai habite le foie du lapin et cause la coccidiose hépatique ; on y trouve une simple hypertrophie adénomateuse des canaux hépatiques avec abondance des parasites dans l'épithélium. Quelques cas de cette maladie ont été signalés chez l'homme ; on y observait des formations tumorales grosses comme un œuf. Aucun cas de tumeur vraie.

Sarcosporidies. — Genre *Sarcocystis*.

SARCOCYSTIS TENELLA

Parasite des muscles striés de l'œsophage du mouton. Le seul cas de tumeur qu'on puisse lui rapporter est celui de DRABBLE (1928). L'examen histologique détaillé fait d'ailleurs défaut : Tumeur nodulaire de 3 × 12 cm. siégeant à la paroi antérieure de la cavité thoracique et s'étendant jusqu'aux vertèbres. Nodules de dissémination sur la plèvre costale.

La démonstration probante du rôle cancérigène des Sporozoaires n'a jamais été apportée ; on va y revenir à propos des aspects pseudo-parasitaires.

SPIROCHÈTES

Organismes spirales qui se distinguent par leur corps grêle, flexible, se déplaçant par des mouvements actifs. Ils n'ont pas de noyau différé-

rencié. Ils se divisent transversalement. Cette famille renferme un certain nombre de genres sur lesquels les auteurs ne sont pas d'accord.

Genre *Treponema*.

TREPONEMA PALLIDUM (*Spiroch. pallidum*).

Agent de la syphilis. Produit une réaction inflammatoire dans divers tissus et, à l'état chronique, des lésions hyperplasiques (leucoplasies, etc.) sur lesquelles le cancer vient se greffer secondairement. NIESSEN a décrit un cas de cancer épithélial du foie chez le lapin assez longtemps après l'inoculation intracutanée de Spirochètes. Rappelons à ce propos que dans la pathologie humaine, la cirrhose syphilitique du foie prédispose au cancer.

BROWN, WADE et PEARCE ont observé l'apparition d'un épithéliome sur le scrotum d'un lapin 4 ans après l'infection syphilitique. Cette tumeur de type histologique assez particulier voisin du baso-cellulaire, a été greffée et on continue son étude expérimentale dans plusieurs laboratoires d'Amérique et d'Europe.

La clinique a démontré depuis longtemps que la leucoplasie syphilitique de la langue peut évoluer en épithéliome malin ; du reste, chez les malades porteurs de ce dernier, la réaction de Bordet-Wassermann est souvent positive. En somme, les lésions déterminées par le Spirochète au niveau de certains épithéliums peuvent, après une très longue période de latence, et surtout après l'action favorisante de certains facteurs (tabac) conduire à l'épithéliome, mais jusqu'ici, le rôle cancérigène de la syphilis en tant que maladie générale d'ordre infectieux n'est nullement établi (1), et on doit contester l'importance que lui attribuent certaines études. (En France, JACQUEMART et PFEIFFER, par exemple, d'après des données purement cliniques et discutables). Cette dernière notion est, à

(1) Mentionnons ici les importantes conclusions des études sérologiques faites en Angleterre par FRY. Cet auteur, après avoir mis en évidence le pourcentage élevé des séro-réactions de Wassermann positives chez les sujets atteints de cancer bucco-lingual, montre que ce dernier reste très rare, jusqu'ici chez la femme. Il estime que la syphilis ne joue pas le rôle direct qu'on a voulu lui attribuer l'action du tabac étant, au contraire, très importante.

On peut se reporter également au Mémoire de ROUSSY et BERTILLON (Syphilis et cancer, *Bull. Ass. Cancer*, 1927, p. 885) qui donnent des conclusions de même ordre mais moins nettes.

l'heure actuelle, formellement contredite, non seulement par l'étude des tumeurs humaines (spécialement de l'enfance et de l'adolescence) mais encore par les cancers expérimentaux d'origine toxique ou chimique et l'ensemble des tumeurs animales (poissons, oiseaux).

SPIROCHÈTES DIVERS

Signalons ici les pseudo-tumeurs inflammatoires déterminées par certains spirochètes chez les animaux, en particulier chez le porc où elles apparaissent consécutivement à la castration. Elles ont été étudiées par CLEVELAND (1908) et plus récemment par HOWARD (1930). On trouvera dans le mémoire de cet auteur une bibliographie assez étendue des infections par Spirochète chez le porc et des photographies de ces tumeurs des bourses atteignant parfois un volume énorme, jusqu'à deux fois celui de la tête de l'animal.

Mais c'est surtout chez la souris que des observations répétées avaient d'abord paru favorables au rôle cancérigène des Spirochètes. Elles furent faites par GAYLORD (*Journal of infectious Diseases*, 1907, t. IV, p. 155) et par CALKINS (*id.*, p. 171). On découvrit, par exemple, un Spirochète dans 10 cas consécutifs de tumeurs mammaires de souris issues des élevages distincts et il fut retrouvé dans les 16 tumeurs greffées.

BORREL (*C. R. Société Biologie*, 1905, p. 770) avait fait 2 constatations de même ordre mais sans affirmer le lien étiologique.

WENYON avait montré que les souris étaient sensibles à l'infection sanguine par Spirochètes.

TYZZER (*Soc. of Exper. Biology*, 1907) put constater par des expériences méthodiques que les tumeurs de souris pouvaient se développer en dehors des Spirochètes.

Chez l'homme divers auteurs ont retrouvé des Spirochètes sur des tumeurs ulcérées. Citons en particulier MULZER (*Berliner Klin. B.*, 1905, p. 880) et LOWENTHAL (*id.*, 1906, p. 283). Leurs résultats ont été confirmés par EWING dont les recherches ont porté sur 35 cas humains et 25 chiens.

En résumé, les Spirochètes de type banal rencontrés dans les tumeurs humaines ou animales représentent de simples agents d'infection secondaire. En ce qui concerne d'autre part, le Spirochète de la syphilis, c'est seulement chez le lapin qu'on a vu expérimentalement un syphiloème cutané subir secondairement et tardivement une transformation

cancéreuse qui ne saurait être rapportée directement au parasite lui-même.

De même, la notion récemment émise, par certains auteurs, d'une cancérisation expérimentale plus rapide (goudron) chez les lapins syphilitisés paraît simplement liée à des modifications humorales et non pas à l'action locale directe du parasite (CASTIGLIONI, *Archivio Italiano di Anatomia et istologia patologica*, n° 2, 1931).

* * *

APPENDICE

PSEUDO-PARASITES

Le fait que la cellule cancéreuse suffit, même isolée, à reproduire le cancer au niveau des tissus ou organes envahis, trouve son explication dans le simple phénomène de la multiplication cellulaire. Pendant longtemps, il a été reporté à un pouvoir mystérieux d'inoculation et avec les progrès de la technique histologique et bactériologique, on chercha à l'interpréter par l'existence de parasites intracellulaires de dimensions infinitésimales. Des tentatives répétées toutes infructueuses furent faites dans cette direction, les unes par des méthodes cytologiques, les autres à l'aide de l'expérimentation. Ce furent principalement des bactériologues qui crurent pouvoir déceler sur des coupes ou des frottis ces éléments intracellulaires spécifiques du cancer. Comme les Protozoaires parasites appartiennent surtout au groupe des Sporozoaires (grégarines, coccidies, hématozoaires), c'est à l'un ou l'autre de ces derniers que les auteurs assimilèrent les formes bizarres observées par eux et dont ils s'efforcèrent bien vainement de reconstituer les cycles évolutifs. Les tentatives de reproduction expérimentale à l'aide de ces prétendus parasites sont toutes restées vaines, négatives ou douteuses et d'une façon générale les résultats histologiques obtenus par un auteur ou dans un laboratoire donné, n'ont jamais pu être contrôlés ou retrouvés par d'autres. En fait de tumeurs on n'a jamais pu montrer que des granulomes de structure banale. Il faut noter, d'ailleurs, que la plupart de ces pseudo-découvertes sur les parasites unicellulaires des tumeurs ont été faites de 1890 à 1900,

époque à laquelle le développement considérable de la bactériologie n'avait pas été suivi d'un égal progrès dans la technique histologique. Actuellement les méthodes d'étude du chondriome et du vacuome permettent de *comprendre et même de reconstituer les erreurs* d'interprétation des premiers auteurs. Ils s'adressaient de préférence à des tumeurs riches en éléments cellulaires dégénérés de dimensions volumineuses pour lesquels la comparaison des aspects pseudoparasitaires avec de véritables Protozoaires était des plus facile et ne permettait guère d'éviter l'erreur d'interprétation basée sur la seule ressemblance morphologique.

L'historique de la question des pseudo-parasites dans les tumeurs et surtout la discussion des éléments cytologiques du problème (altérations de l'appareil de Golgi, du vacuome, rapports avec l'archoplasme des anciennes descriptions, etc.) exigerait une étude spéciale que nous ne voulons même pas aborder ici. Nous nous bornerons à indiquer les diverses causes d'erreur qui se retrouvent dans les mémoires même les plus récents :

1° On désigne sous le nom de parasites des cellules qui se colorent d'une autre manière que les tissus voisins alors qu'en fait les inclusions cellulaires fréquentes au cours des diverses dégénérescences (globules graisseux, granulations d'Altmann, leucocytes phagocytés par la cellule cancéreuse, etc.) présentent les mêmes caractères.

2° On croit reconnaître le contour des parasites dans des débris cellulaires de forme variable.

3° Les prétendues cultures de parasites correspondent parfois à des champignons saprophytes souvent rencontrés dans les tissus altérés.

4° Les tumeurs obtenues à l'aide des parasites, ou supposés tels, sont de nature purement nécrotique ou inflammatoire.

5° Les auteurs ont souvent commis des erreurs d'observation d'ordre psychologique au cours de leurs études : on croit voir des mouvements de parasites, on fait des figures schématiques de ces parasites en reproduisant par suggestion des formes connues de protozoaires, etc.

L'étude la plus récente est celle de KOCH (1925). Cet auteur fixe les tissus cancéreux par la solution de Schaudinn. Il colore par la safranin-lichtgrun ou la pyronine vert de méthyle. Dans 100 cas, il a des éléments intracellulaires et extracellulaires, amiboïdes dont les noyaux se colorent en bleu le cytoplasme restant incolore (blanc). KOCH les appelle « *cellules bleu-blanches* » (blau-Weisse Zellen). Les cellules épithéliales sont colorées par la pyronine en rose, leurs noyaux en vert. En se basant sur les différences de coloration, KOCH conclut à la nature parasitaire

et protozoaire de ces éléments. Il pense que ces parasites sont analogues à ceux de PLIMMER et VON LEYDEN, mais MACHIARULO a montré qu'on retrouve les formations de Koch dans des tissus nécrotiques non cancéreux et qu'il est même possible d'y reconnaître toutes les formes de transition entre les cellules normales et celles de Koch.

* * *

BIBLIOGRAPHIE

PROTOZOAIRES

- BROWN, WADE et PEARCE. — *Journ. of Exp. Med.*, t. 37, n^{os} 5-6.
— *Journ. of Exp. Med.*, t. 38, n^o 4.
- BRAUNSTEIN. — Krebs und Malaria. *Z. f. Krebsf.*, 1929, t. 29, p. 330.
- CASTEX, ROMANO et BERETERVIDE. — Recto Colite amibienne chronique avec polypose intestinale. *Arch. Argentin. des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, décembre 1925.
- CLELAND (J. D.). — Spirochaetes in castration tumors of Pigs. *Parasit.* Cambridge, 1908, p. 128.
- DESJARDINS. — Les pseudo-cancers coliques d'origine amibienne. *Bull. Soc. des Chirurg. de Paris*, 1927, p. 443.
- FINOCHIETTO et VACCAREZZA. — Tumeurs inflammatoires de l'intestin dans l'Amibiase. *Prensa Med. Argentina*, 1920.
- GAMINARA. — Dysenteries dans l'Uruguay. *Ann. F. M. Montevideo*, 1918.
- GOYENA (J. R.). — Cancer del recto y amibiasis. *Sem. Med.*, 1927, pp. 542-547 ; 3 fig. (Instituto Modelo de Clinica Medica). Buenos-Ayres.
- GUISONI. — Rétrécissement du rectum d'origine amibienne. Thèse Paris, 1927.
- LASNIER. — Tumeurs inflammatoires amibiennes du gros intestin. *Rev. Chir.*, 1926, t. 64, p. 603.
— *Annales de la F. M. Montevideo*, 1918.
- NOWARTH. — The pathogenic significance of Spirochetes in some well known pathological conditions of domestics animals. *Journ. of American Veterinary Ass.*, 1930, n^o 76.
- ROUX et GAVIGNAC. — Dysenterie et cancer du rectum. Soc. de Gastro-entérologie. Paris, janvier 1927 in *Arch. Malad. de l'app. digestif*, février 1927.
- TIXIER, FAVRE, MORENAS et PEYTOUREAU. — Amibes dysentériques et ulcérations cutanées.

PSEUDO-PARASITES

BORREL. — Evolution cellulaire et parasitisme dans l'épithélioma. Thèse
Montpellier, 1892.

— *Ann. Inst. Pasteur*, 1901, n° 2.

BOSC. — Le Cancer. Maladies infectieuses à sporozoaires protozoaires.
Paris, 1898 (Carré et Naud).

MATTEO CARPANO. — Epithéliome du cheval, avec formations spéciales
d'apparence parasitaire. *Clinica Veterinaria*, 1914.

CLARICE (I. I.). — The cause of Cancer. Protoz. and Disease. London, 1912
(Baillière, Tindalle a Cox).

— Parasitic mycetoza in tumours. London, 1920 (Baillière, Tindalle :
a Cox).

EISIN. — *Med. Rec. New-York*, juillet 1900.

FABRE-DOMERGUE. — Les Cancers épithéliaux. Paris, 1898 (Carré et Naud).

MÉTAZOAIRE

CHAPITRE II

TRÉMATODES

Sous-ordre des *Distomata*.

LES TUMEURS DU FOIE DANS LA DISTOMIASE

Nous rapprochons, en raison de l'analogie des lésions qu'ils déterminent, les quatre Trématodes suivants :

Fasciola hepatica L. — Grande Douve.

Dicrocoelium dendriticum (Rud.). — Petite Douve.

Clonorchis sinensis (Cobbold).

Opisthorchis felineus (Rivolta).

Nous pouvons les ranger dans l'ordre des *Distomata*, quoique ce dernier ne soit plus admis par les helminthologistes modernes.

Après avoir indiqué pour chacun d'eux les hyperplasies et tumeurs observées, nous envisagerons, dans un chapitre commun, l'histopathologie et l'évolution de ces néoformations qui intéressent de façon analogue et presque élective le revêtement des voies biliaires.

Genre *Fasciola*.

FASCIOLA HEPATICA (*Distomum hepaticum*)
ou Grande Douve.

Hôte intermédiaire : *Limnaea truncatula*, L. minuta et autres mollusques variables suivant les pays.

Hôte définitif : Nombreux ruminants, principalement le mouton et le bœuf. Plus rarement le porc, le lapin, la chèvre et l'homme. Chez ce dernier, GUIARD a vu que la longévité du ver est d'au moins 4 ans.

Infection par ingestion de cercaires enkystées.

Répartition géographique : Tous les continents et plus particulièrement l'Extrême-Orient (Chine, Japon, Indochine).

Action pathogène. — Rarement observée chez l'homme qui constitue un mauvais terrain pour l'évolution du parasite. Fréquente au contraire chez les animaux domestiques (anémie pernicieuse).

La zone d'élection est représentée par les voies biliaires. Leurs lésions inflammatoires d'abord aiguës, puis chroniques (sclérose) seront envisagées plus loin ainsi que le développement consécutif de la néoplasie. La fréquence particulière des tumeurs du foie a été attribuée par certains auteurs depuis longtemps, à l'infestation parasitaire, mais en fait les cas démontrant la coexistence du parasite et d'une tumeur véritable restent rares. JOEST, un des premiers, la signala dans le foie du bœuf, du mouton et du porc. Un document fondamental accompagné d'une étude histologique complète, vient d'être apporté par MASSIA et MORENAS, 1930 : Il s'agit d'un fibro-adénome biliaire provenant d'un foie de mouton douvé, étudié à Lyon, au laboratoire du Professeur GUIARD (fig. 3, 4, 5) :

« On observait à la partie inférieure et antérieure du lobe gauche une expansion dure et saillante, du volume d'un poing, formant comme un lobe surajouté. Cette tumeur faisait corps avec le reste de la glande, mais à son niveau la capsule était très épaissie et de couleur blanchâtre. La section du parenchyme hépatique sain montrait la présence de nombreuses douves (*Fasciola hepatica*) à l'intérieur des canaux biliaires hypertrophiés mais ayant conservé leur forme cylindrique. Au contraire, au niveau de la tumeur fibreuse résistant au couteau, la tranche de section blanc jaunâtre ne montrait que quelques cavités d'aspect kystique renfermant elles-mêmes quelques douves, mais en moins grand nombre.

A l'examen histologique les canaux biliaires occupés par les douves présentent l'aspect habituel adénomateux avec une énorme prolifération de canaux épithéliaux à revêtement de cellules cubiques. Les lésions inflammatoires sont ici minimales.

Si l'on examine au contraire des coupes prises loin des canaux biliaires, on voit un tissu fibreux des plus denses comprenant divers éléments mélangés. D'abord du tissu épithélial sous les formes les plus diverses ; cavités tapissées de cellules épithéliales en une ou plus souvent plusieurs couches superposées ; ailleurs boyaux épithéliaux pleins, ou cellules épithéliales apparaissant isolées ou en petits groupes : les lésions dominantes sont évidemment constituées par un adénome biliaire typique, mais en certains points où la néoformation adénomateuse paraît être au début de son évolution l'absence de cavités, l'irrégularité des boyaux peuvent faire penser à



FIG. 3. — *Empruntée aux Annales de Parasitologie.* — *Vue macroscopique, après section du fibroadénome de mouton (Cas de Massia et Morenas).*

Au milieu en (2) zone blanchâtre homogène de tissu fibreux dense. En bas (1 et 1') douves à l'intérieur des canaux biliaires. En haut (3 et 3') cavités pseudo-kystiques.

des lésions épithéliomateuses. Toutes ces lésions adénomateuses sont de formation récente, comme le montre le grand nombre des petits groupes de cellules isolées. Ce ne sont pas des restes de canaux biliaires : nulle part on ne voit ceux-ci nettement dessinés. Il semble que le tissu fibro-adénomateux ait tout remplacé.

La signification des boyaux épithéliomateux pleins et surtout des cellules isolées ou en petits groupes qui les avoisinent est d'interprétation plus délicate. D'emblée cet aspect évoque celui du cancer, mais le grand développement de l'adénome typique par ailleurs, constitué par des cavités régulières, ordonnées autour d'une lumière à contours granuleux l'absence de lésions épithéliales conglomerées en îlots plus importants ou en nappes, enfin au niveau des points litigieux, l'absence de karyokinèses ne nous permettent pas d'affirmer que nous ayons affaire à un épithélioma ».

Les auteurs lyonnais concluent finalement que ces dispositions représentent une transition entre l'adénome biliaire banal et le cancer vrai (tel que nous le retrouverons plus loin chez le chat). Grâce aux bons offices du professeur GUIARD et de ses collaborateurs, nous pouvons reproduire ici deux des figures de leur mémoire. Nous avons pu également faire dessiner à la chambre claire, d'après une de leurs préparations, le point de la figure 5 représentant cette zone d'apparence épithéliomateuse dont les amas néoplasiques sont fortement différenciés, ramifiés et comme laminés. Nous avons pu vérifier la précision de la description donnée par MASSIA et MORENAS ; leur cas nous semble très proche de l'épithélioma, mais nous hésitons comme eux à affirmer ce dernier en raison de la présence de nodules inflammatoires et de la sclérose cicatricielle qui leur est vraisemblablement liée. On retrouve en de nombreux points, au milieu de plages d'aspect fibromateux, des amas de lymphocytes et de plasmocytes ; les polynucléaires sont rares, on voit néanmoins quelques éosinophiles.

« Le rôle de l'inflammation, disent les auteurs lyonnais, nous paraît ici illustré par la présence constante de lésions inflammatoires au niveau des points de néoformation épithéliale les plus récents, alors que ces réactions paraissent éteintes autour de l'adénome constitué, et c'est là un fait intéressant au point de vue de la pathologie générale. »

Chez l'homme, on ne dispose jusqu'ici d'aucune observation, exception faite du cas japonais de WATANABE (1912) dans lequel un épithélioma des voies biliaires intra-hépatiques coïncidait avec la présence simultanée de *Schistosoma japonicum* et de *Distoma hepaticum* (Nous n'avons pu, d'ailleurs, nous reporter au mémoire original de l'auteur.)

En ce qui concerne les caractères généraux de ces tumeurs, on verra

plus loin leurs homologues avec celles déterminées par l'*Opisthorchis felineus*.

Genre *Dicrocoelium*.

DICROCOELIUM DENDRITICUM.

(Petite Douve). Vit habituellement dans les canaux biliaires du mouton, parfois seule, mais le plus souvent associée à la grande Douve. Se rencontre aussi chez le Bœuf, l'âne, le porc, la chèvre, le lapin.

Hôte intermédiaire : Vraisemblablement *Planorbis marginatus*, mollusque aquatique (question non résolue).

Ce parasite détermine dans les voies biliaires des lésions analogues à celles du précédent, mais aucun cas de tumeur n'a été jusqu'ici observé.

Genre *Clonorchis*.

CLONORCHIS SINENSIS (*Distomum japonicum*).

Hôte intermédiaire : Un mollusque operculé du Japon (*Bythinia striatula*). Les Cercaires s'enkystent chez divers poissons, en particulier le poisson rouge (*Carassius auratus*), d'où la facilité de l'infestation expérimentale chez les mammifères divers auxquels on fait manger à l'état cru des poissons parasités.

Répartition générale : Côte orientale de l'Inde, Indochine, Chine, Corée, Japon.

Le parasite habite les voies biliaires et ne provoque des phénomènes pathologiques que lorsqu'il est présent en grand nombre. Chez l'homme, le parasite se rencontre souvent dans les régions où l'on mange du poisson cru (Chine). Il se rencontre parfois en grand nombre (21.000 chez un Tonkinois dans le cas récent de SAMBUC et BEAUGEAN). La longévité varie de 2 ans (minimum) jusqu'à 25 ans. Les lésions des voies biliaires ont une localisation et des caractères analogues à celles de la variété précédente. L'évolution néoplasique y est également exceptionnelle. KATSURADA (1) dont le mémoire important s'appuie sur l'étude de

(1) Le mémoire déjà ancien (1900) du Professeur japonais précise d'abord la morphologie du parasite, son mode de reproduction et d'évolution. Il indique ensuite sa distribution géographique au Japon. Il donne un tableau

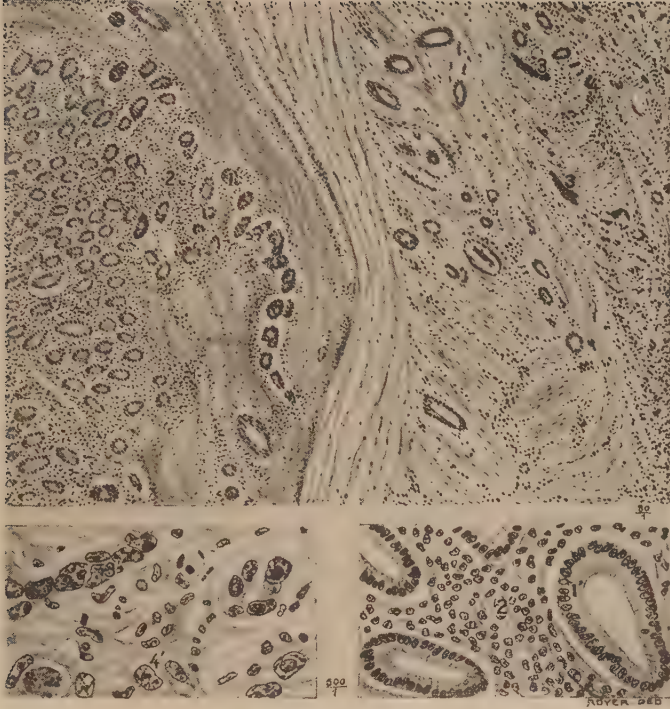


FIG. 4. — *Vue microscopique empruntée ainsi que sa légende au Mémoire de Massia et Morenas (Annales de Parasitologie).*

En haut, zone de transition entre la couche glandulaire très hypertrophiée d'un canal biliaire (non visible à gauche) et le tissu de sclérose dans lequel s'infiltrent des néocanalicules et des boyaux pleins. (L'étendue de la zone scléreuse ne permet pas d'observer dans le champ microscopique la limite du parenchyme hépatique). *A droite*, adénome typique ; nombreuses cellules inflammatoires au voisinage. *En bas et à gauche*, aspect épithéliomateux : boyaux glandulaires pleins et cellules épithéliales irritatives. *En bas et à droite*, adénome typique et réaction inflammatoire.

Dans cette figure (1) et (1') désignent l'adénome typique ; (2) et (2') la réaction inflammatoire (3 et 3') des boyaux épithéliaux pleins ; (4 et 4') des cellules épithéliales paraissent isolées.

76 cas de distomiase signale dans 2 cas l'existence d'une tumeur hépatique maligne.

Plus récemment, WATSO-WEMYS, 1919 en a publié une observation. Il s'agit d'un tirailleur annamite âgé de 50 ans, entré à l'hôpital le 21 juillet 1918. Gros foie, cachexie. Dans les selles, œufs de *Clonorchis sinensis* en énorme quantité. Pas d'autres parasites. A l'autopsie, vésicule biliaire distendue par la bile dans laquelle on trouvait un grand nombre de parasites. Le foie gros et dur présentait à la surface de nombreuses petites taches blanches. Dans la partie supérieure du lobe droit, tumeur de la grosseur d'une mandarine, à l'aspect blanc et dur. La section du foie dans n'importe quel point montrait de nombreuses Douves. De même pour le pancréas. On a trouvé des ganglions indurés dans tout l'abdomen surtout autour de la tête du pancréas. Histologiquement, la tumeur du foie était un carcinome.

Voici d'autre part, le cas de BENTHAM (1920), observé par cet auteur à Malte, sur un Chinois d'âge indéterminé : Foie de volume plutôt réduit, tumeur primitive du volume d'une orange, vésicule biliaire remplie de parasites qui se retrouvent également très nombreux à la surface de section du foie, au total près de 5.000. Absence complète d'*Opisthorchis*. Histologiquement carcinome mais sans aucun détail.

Nous trouvons également dans la littérature le cas japonais de KABESHIMA qui ne nous est malheureusement pas accessible. Il a été publié dans la Revue japonaise *Gann*, 1927, t. 21, p. 28. L'analyse indique simplement qu'il s'agit d'un homme de 40 ans. La tumeur hépatique

complet des 76 cas avec autopsie étudiés par l'auteur. Ce tableau montre l'âge très variable des sujets infestés.

On y retrouve les cas suivants de tumeurs :

2 cancers œsophagiens,

5 cancers de l'estomac.

et 2 cas seulement de tumeur maligne du foie : sarcome chez un homme de 33 ans et cancer du foie chez une femme de 38 ans. La description histologique détaillée des 2 cas n'est pas donnée mais l'auteur indique nettement pour le second qu'il s'agit d'un épithélioma des voies biliaires.

La présence du parasite dans les voies biliaires ainsi que l'âge relativement jeune des 2 sujets sont nettement en faveur du lien pathogénique. Par contre, il serait téméraire de l'affirmer pour les cinq cas de cancer gastrique. L'étude anatomopathologique expose les lésions habituelles des voies biliaires : inflammation et nécrose, dilatation et hyperplasie des canaux, hépatite chronique scléreuse du voisinage, mais elle n'ajoute malheureusement aucune donnée spéciale sur les lésions précancéreuses et cancéreuses. Le mémoire s'achève par une étude des lésions secondaires : ascite, splénomégalie, catarrhe chronique de l'estomac et de l'intestin, ictère, et par des considérations d'ordre prophylactique.

du volume d'un œuf de pigeon (lobe gauche du foie) représente histologiquement un adéno-carcinome, vraisemblablement de type biliaire. On a retrouvé des Douves en grand nombre (plus de 500) dans les canaux biliaires.

Un nouveau cas vient d'être récemment signalé (1928), par NAUCK et BACKIANG-LANG, à l'autopsie d'un Chinois de 30 ans. Voici le résumé de l'observation :

Ascite hémorragique dans le duodénum. Deux parasites. Foie énorme : 3.410 gr. Sur le lobe droit, tumeur encapsulée de la grosseur d'une tête d'enfant. Nombreux nodules blanchâtres. Voies biliaires intra-hépatiques fortement dilatées et épaissies contenant des centaines de Clonorchis. Les parasites se retrouvent également dans les canaux cholédoque et hépatique, mais pas dans la vésicule biliaire.

Histologiquement : néoformation kystique ou alvéolaire suivant les points et qui provient exclusivement des petites voies biliaires, travées hépatiques intactes, origine unicentrique, pas de métastases intra-hépatiques (une figure macroscopique).

OLDT (1927) a donné une statistique d'après des cas observés en Extrême-Orient. Sur 287 malades atteints de clonorchiose, il a trouvé trois cancers primitifs du foie, soit 1,14 % et sur 1.461 malades sans clonorchiose, il aurait observé 5 cas de cancer du foie soit 0,35 %. On peut remarquer que cette dernière proportion est certainement considérable par rapport aux statistiques européennes.

Il nous reste enfin à ajouter une série de cas pour lesquels nous n'avons pu nous reporter aux mémoires originaux : celui de PORTER et PIRIE (Chinois, Afrique du Sud) et les observations japonaises de FUJII, YAMAGIWA et TSUKIOKA. Le cas de WATANABÉ à infestation mixte (Opisthorchis) est signalé plus loin.

Genre *Opisthorchis*.

OPISTHORCHIS FELINEUS.

Le premier hôte intermédiaire est encore inconnu. Les Cercaires qui en proviennent s'incruster dans les muscles de certains poissons, le Gardon (*Leuciscus rutilus*) et surtout l'Ide (*Idus melanotus*) et la tanche (*Tinca tinca*).

Hôte définitif : l'homme, le chien, le chat : canaux biliaires et parfois canaux pancréatiques.



FIG. 5. — Môme tumeur, dessin à la chambre claire d'après une préparation de Massia et Morenas.

Apparence épithéliomateuse de la néoformation issue des canaux biliaires. En haut, volumineux canaux d'apparence kystique adénomateuse. Dans le reste de la figure travées épithéliales, les unes compactes, les autres microkystiques, irrégulièrement effilochées et anastomosées. En raison de la sclérose cicatricielle post-inflammatoire très nette en ce point, on peut considérer que ces dispositions traduisent simplement un stade de régénération ou d'adénome. Toutefois leur ressemblance avec l'épithéliome vrai est assez troublante.

L'infestation spontanée ou expérimentale par le poisson cru a été établie par les recherches initiales d'ASKANAZY (1) en Prusse orientale ; les lésions hépatiques ont été étudiées depuis longtemps, en particulier par plusieurs pathologistes russes en Sibérie (WINOGRADOV, ROMANOV).

Dans son étude récente et importante, RUDITSKY indique que les cas d'infestation chez l'homme sont jusqu'ici au nombre de 150 pour la Russie et de 43 seulement pour les autres pays. Chez le chat, HOOGLAND trouve en Hollande, une forte proportion d'animaux infestés (58 sur 142 chats autopsiés (2)).

En ce qui concerne les tumeurs humaines, les documents les plus importants restent ceux des études initiales d'ASKANAZY sur des malades originaires de la région de Königsberg où les pêcheurs ont l'habitude de manger du poisson cru, de sorte que le parasite peut se propager facilement (3).

Le premier cas qu'il étudia était relatif à un homme de 58 ans :

(1) C'est au professeur ASKANAZY de Genève que revient le mérite d'avoir éclairé le premier cet important problème lorsqu'il était assistant d'anatomie pathologique à Königsberg. Ayant observé la présence du parasite dans des tumeurs humaines sur des pêcheurs de Poméranie (Kurisches Haff) il pressentit puis démontra leur lien pathogénique avec l'*Opisthorchis*. Il fut ainsi amené à étudier l'évolution des parasites chez les poissons consommés à l'état cru dans la région. Comme ces derniers se nourrissent d'un mollusque d'eau douce *Dreysena polymorpha* il supposa que les cercaires évoluaient chez ces derniers. En fait la question n'est pas encore résolue et BRUMPT dans son *Précis* indique que le développement de la douve de Chine chez les Bythinies très répandues en Europe lui ferait plus volontiers admettre le rôle de ce dernier mollusque comme hôte intermédiaire.

(2) Sur ces 58 cas l'*Opisthorchis* a été trouvé dans 36, *Metorchis truncatus* dans 10 et les deux parasites simultanément dans deux. D'autre part, le diagnostic a pu être fait dans 8 cas malgré l'absence de parasites, d'après l'aspect des lésions indiquant que les animaux avaient été autrefois atteints.

(3) L'homme est surtout infesté par l'*Ide* (ou tapar) et le chat par le gardon. Pour le *Metorchis*, autre distome des voies biliaires du chat et du chien, Askanazy a trouvé comme origine de l'infestation les poissons suivants : Le gardon, le carassin (*carassius*), l'ablette (*alburnus*), la vimbre (*abramis vimbra*) Un parasitologue roumain Ciurea, dont les études ont porté sur les chats et les poissons de la région du bas Danube a retrouvé dans le foie des chats, *Opisthorchis*, *Metorchis* et *Pseudamphistomum danubiense*. Il a d'autre part obtenu l'infestation expérimentale du chat et du chien en leur faisant manger divers poissons crus (tanche, brème et *scaridinius*) confirmant ainsi que ces derniers servent d'intermédiaire aux larves. Jusqu'ici aucun document n'a été apporté sur la fréquence spéciale dans cette région, des tumeurs du foie, chez ces animaux ou chez les pêcheurs. D'autre part nous ne connaissons aucune étude relative à la reproduction expérimentale des tumeurs hépatiques du chat étudiées plus loin.

Tumeur hépatique de 7 kgr. montrant à la surface de section des canaux biliaires dilatés remplis d'une bouillie noirâtre. Dans le reste du foie, canaux biliaires également dilatés et épaissis. Nombreux œufs d'*Opisthorchis* dans la tumeur et dans le reste du foie, nombreux exemplaires du parasite lui-même. Histologiquement épithélioma gélatiniforme des voies biliaires.

Ce fut le premier d'une série de 5 cas dans lesquels l'association du cancer et de la distomiase fut établie, soit par la clinique seule (2 cas), soit par l'examen anatomo-pathologique (3 cas). L'étude clinique a été faite par RINDFLEISCH et LICHTHEIM.

Dans le cas n° 2 très intéressant, il s'agit d'un cancer du cholédoque chez un homme de 43 ans, commençant à 1 cm. de l'ampoule de Vater, remontant jusqu'à la bifurcation du cholédoque et gagnant la tête du pancréas. Nombreux noyaux métastatiques dans le foie et les ganglions de l'épigastre, dilatation considérable de la vésicule et des voies biliaires intra-hépatiques. Plusieurs milliers de parasites dans le duodénum, les canaux biliaires et pancréatiques. Histologiquement : épithélioma des voies biliaires. Cliniquement : le diagnostic du cancer du cholédoque sur distomiase avait pu être porté, d'après l'ictère, l'amaigrissement et la constatation des œufs d'*Opisthorchis* dans les fèces (1).

6^e Observation de RUDITZKY. — Femme de race juive, 56 ans. Depuis 2 mois ictère progressivement foncé. Prurit. Douleur. Troubles gastro-intestinaux. Père mort de cancer à 35 ans. Un frère mort de cancer à l'estomac. N'a jamais habité la Sibérie. On n'a pas pu déterminer si la malade mangeait habituellement du poisson ou des légumes crus. Foie volumineux. Diagnostic clinique : cancer de l'ampoule de Vater et de la tête du pancréas. Intervention (Cholecystogastrostomie).

(1) Voici les trois autres cas d'Askanazy :

3^e Cas. — H..., 44 ans. Amaigrissement. Ictère terminal. Œufs de distomes dans les selles. A l'autopsie nodules cancéreux multiples dans le foie. Une métastase pylorique du volume d'une pièce de 5 francs. Nombreuses métastases ganglionnaires comprenant le cholédoque. Forte dilatation des voies biliaires. Nombreux distomiens (un million environ). Histologiquement épithéliome malin des voies biliaires et pancréatiques. Cirrhose interstitielle du pancréas.

4^e Cas. — H..., 59 ans. Nombreux œufs de distomes dans les selles. Amaigrissement, cachexie. Tumeur grosse comme le poing dans la région hépatique, probablement carcinome de la vésicule biliaire. Pas d'autopsie.

5^e Cas. — F..., d'âge non indiqué. Nombreux œufs de distomes. Diagnostic clinique : gros foie dur, amaigrissement très marqué sans ictère. Cancer du foie de nature et d'origine incertaines en l'absence d'autopsie.



FIG. 6. — *Chat. Epithéliome du foie (voies biliaires) greffé sur distomiase.*

Bien que le parasite n'ait pas été retrouvé dans cette tumeur l'ensemble des lésions par analogie avec les autres cas, permet d'affirmer son rôle.

En haut extrémité de la coupe d'un gros canal biliaire. En ce point il offre simplement des dispositions hyperplasiques papillifères, mais une autre partie non figurée de sa paroi montre, saisie au début, la genèse de l'épithélioma.

Au-dessous (partie moyenne de la figure) formations nettement épithéliomateuses infiltrant en totalité les cavités sanguines et lymphatiques de l'espace porte. Dans la plupart des points l'épithélium vasculaire est disloqué, rompu ou méconnaissable (sauf dans la cavité visible en bas et à droite qui occupe une sorte d'encoche creusée dans la périphérie du lobule).

(D'après les préparations et les notes de Hoogland). Cas 4605 de l'Institut vétérinaire d'Utrecht.

La bile extraite de la vésicule renferme près de 50 œufs d'*Opisthorchis*, des cristaux de cholestérine et une grande quantité de mucus. Mort par cachexie 60 jours après l'opération.

Autopsie incomplète : Pancréas, tumeur kystique du volume d'une mandarine en connexion avec la paroi duodénale et l'ampoule, d'une part, le cholédoque d'autre part. Vésicule, canaux cholédoque et cystique fortement dilatés (4 doigts pour le cholédoque). Foie hypertrophié, nombreux nodules métastatiques du volume d'un pois à une noix. Histologiquement, nombreux œufs d'*Opisthorchis* dans la tumeur kystique du pancréas. Dans le foie : cancer épithélial de type biliaire cylindrique ou atypique suivant les points, avec une cirrhose surtout extra-lobulaire. L'auteur admet comme point de départ la paroi du cholédoque au niveau de l'ampoule. Il considère comme très vraisemblable l'existence pendant plusieurs années d'une période de simples lésions inflammatoires chroniques ayant préparé le cancer.

C'est à ces six observations que se borne actuellement le bilan des cancers des voies biliaires déterminés par *Opisthorchis* chez l'homme. Il est probable que de nombreux cas ont dû rester méconnus cliniquement [et même histologiquement en raison de l'apparence adénomateuse des lésions.]

Le professeur BLUMENTHAL directeur de l'Institut allemand du Cancer notait dans une étude récente sur l'étiologie de cette maladie la fréquence anormale des cancers hépatiques chez les pêcheurs de Poméranie et l'attribuait comme ASKANAZY, à la fréquence de l'infestation par ce distome.

Il serait intéressant de rechercher le même fait dans les régions de la Hollande où ont été observées les tumeurs du chat que nous allons maintenant envisager.

ÉPITHÉLIOME DES VOIES BILIAIRES CHEZ LE CHAT

Ces documents fondamentaux de pathologie comparée viennent d'être étudiés par HOOGLAND à l'Institut vétérinaire du professeur SCHORNAGEL à Utrecht. Nous allons d'abord reproduire les observations et ensuite insister sur leur importance.

OBSERVATIONS DE HOOGLAND (Résumées).

1^{er} Cas. — A. 4499. *Foie* : Noyau du volume d'une noix siégeant à la surface de l'organe, la rupture de la tumeur primitive a donné nais-

sance à la péritonite cancéreuse et aux nodules observés au niveau de l'épiploon. La tumeur est le type même du cancer biliaire, c'est-à-dire à réseau canaliculaire revêtu d'un épithélium cylindrique ou cubique avec tendance à la prolifération papillaire ; on trouve toutes les formes intermédiaires entre l'épithélium normal et l'épithélioma. Les voies biliaires sont enflammées avec infiltration lymphocytaire ; en un point on trouve un distomum entre les plis de la muqueuse proliférée, dans le mésentère nodules métastatiques sous-séreux (fig. 9). Dans le diaphragme, en profondeur entre les fibres musculaires, on voit un vaisseau lymphatique rempli de cellules néoplasiques. Dans les poumons formes très jeunes de métastases hématogènes. Rien dans la rate ni dans les reins.

En résumé : *Adéno-carcinome* des voies biliaires intra-hépatiques.

2^e Cas. — A. 4605. Tumeur du volume d'une pomme de terre au niveau de l'épiploon. Au niveau du foie plusieurs noyaux de volume variable. Métastase sur la surface abdominale du diaphragme, dans les ganglions mésentériques et dans la rate, rien dans les autres organes. Animal parasité par des *tænia*s, des *ascaris*, présence d'*Isospora bigemina* dans les selles ainsi que sur les coupes au niveau de l'intestin, dans les cellules épithéliales des glandes de Lieber Kuhn. Ce parasite fait d'ailleurs défaut dans les tumeurs hépatiques et HOOGLAND le mentionne simplement parce que certains auteurs lui ont attribué un rôle cancérigène comme producteur de tumeur ou simplement comme vecteur d'un virus cancérigène (V. CALCAR, TAK et autres).

Histologiquement : Processus inflammatoire et en un point métaplasie de l'épithélium des canaux biliaires qui prend le type pavimenteux. Les distomes n'ont pas été retrouvés. D'autre part prolifération maligne des voies biliaires dissociant les travées hépatiques et envahissant les vaisseaux en un point thrombose des grosses veines (fig. 6 et 7).

3^e Cas, A. 5206. — Tumeur hépatique. Vésicule biliaire et voies biliaires extra-hépatiques normales. Métastases dans les poumons et ganglions bronchiques.

Histologie : — *Foie*. — Adénocarcinomes nombreux, distomes dans les voies biliaires (fig. 8) et la vésicule.

Poumons : Alvéoles remplies de cellules néoplasiques identiques à celles du foie et des ganglions. Aspect de pneumonie carcinomateuse.

Ganglions : contiennent des cellules néoplasiques.

Mamelles : Kystadénome papillifère de caractère bénin.

4^e Cas, B. 2934. — Chat mort après vomissements. Tumeurs multi-



FIG. 7. — *Vue à un fort grossissement d'une petite zone localisée de cancer au début prise sur le gros canal biliaire de la figure précédente.*

Les éléments cancéreux reconnaissables à leurs grandes dimensions, à leur cytoplasme clair, à leurs noyaux volumineux et souvent irréguliers occupent le milieu et le bas de la figure. On retrouve aux deux extrémités de celle-ci des éléments plus petits à cytoplasme dense constituant le revêtement du canal (hyperplasie simple).

ples du foie, le cholédoque et les grandes voies intra-hépatiques sont dilatés avec nombreux parasites.

Examen histologique : Très résumé d'après le mémoire de HOOGLAND et les renseignements complémentaires qu'il a bien voulu communiquer

Vésicule biliaire : Un peu agrandie, prolifération du revêtement pouvant être considérée comme un adénome ou un épithéliome au début, mais il n'y a pas de tendance à l'infiltration de la musculuse.

Foie : Carcinome diffus des voies biliaires. Cordons et noyaux pénétrant dans les capillaires et la paroi de la vésicule. Nodules au niveau de l'épiploon, des ganglions portal et sternal, de l'ovaire droit.

Dans les poumons quelques alvéoles remplies de tissu néoplasique. Quelques cellules suspectes dans de nombreux capillaires de la paroi alvéolaire représentant probablement les premiers stades des jeunes métastases.

Nota. — Dans ce cas la néoformation des canaux biliaires *semble bien être seule le point de départ des métastases*. Il est probable que la néoformation de la vésicule est restée à l'état d'adénome ou d'épithéliome au début. Les métastases au niveau du péritoine et de l'ovaire ont pu prendre naissance par essaimage direct de la surface hépatique. Les ganglions sternal et portal ont été probablement envahis par voie lymphatique, les poumons par voie sanguine. Ce cas présente un intérêt biologique considérable en raison de la coexistence d'une néoformation de la vésicule et du fait que le cancer des voies biliaires de type dédifférencié simulait par places l'épithéliome de la travée hépatique. Dans les métastases ganglionnaires le type kystique de l'épithéliome biliaire, réapparaît

5^e Cas, B. 4908. — Chat mâle castré.

Ictère, broncho-pneumonie.

Foie volumineux, voies extra-hépatiques épaissies et dilatées contenant quelques exemplaires d'O. Felineus. Canal cystique rétréci gênant l'écoulement de la bile.

Histologie : Grandes voies intra-hépatiques épaissies, lésions inflammatoires, fréquemment végétations papillifères. Dans la couche conjonctive nombreux boyaux glandulaires avec épithélium cubo-cylindrique sans atypie. Pas de véritables infiltrations en profondeur.

Tissu hépatique : Stase veineuse, cedème, aspect habituel de la distomiase des voies biliaires.

Les voies biliaires extra-hépatiques présentent une inflammation chronique. Dans leur lumière, distomes. Sur le cholédoque, prolifération épithéliale de caractère nodulaire dans les couches profondes. Polymor-

phisme des cellules et des noyaux, nombreuses divisions cellulaires. On retrouve également des foyers de prolifération au niveau du tissu graisseux voisin de l'épiploon.

Cette croissance en profondeur de l'épithélium qui dépasse lui-même la limite extérieure du canal biliaire, déborde certainement le cadre de l'hyperplasie glandulaire de la distomiase. Elle doit être considérée comme un carcinome au début. Cependant il n'y avait de métastases ni dans le foie ni dans les ganglions régionaux, ni dans les poumons. La forte néoformation de tissu conjonctif qui accompagne la tumeur en explique la faible extension. Chez l'homme on voit parfois la même chose dans le carcinome des voies extra-hépatiques (peu d'extension, pas de métastases). En résumé : carcinome sur le terrain d'une distomiase chronique. Localisation pluricentrique.

LES TUMEURS DU PANCRÉAS CHEZ L'HOMME (1).

Les deux premiers cas observés paraissent être ceux de ROMANOW. (Nous allons les résumer d'après les mémoires de RUDITZKY, les travaux originaux du pathologiste de TOMSK ne nous étant pas accessibles.)

1^{er} Cas, n° 78, 1901. — Homme, 39 ans. Distomatose duodénale. On a trouvé un parasite. Foie hypertrophié atteignant les dimensions de $29 \times 19 \times 9$. Cholédoque comprimé par un cancer de la tête du pancréas. Vésicule et voies biliaires extra-hépatiques fortement dilatées, ces dernières permettant l'introduction de l'index. Dans leur contenu liquide et purulent on décèle histologiquement de nombreux œufs d'*Opisthorchis*.

2^e Cas, n° 99, 1903. — Femme, 65 ans. Distomiase. Parasites assez nombreux. Foie hypertrophié ($26 \times 14 \times 8$). Cancer de la tête ; métastases dans le foie. Compression du cholédoque. Forte compression de la vésicule et des voies biliaires. Nombreux distomes dans les canaux interlobulaires.

Un troisième cas a été publié par SSAVINYCK. — Malade chez lequel on avait pensé cliniquement à un cancer du pylore au début. A l'intervention on trouva une tumeur d'un pancréas accessoire, complètement

(1) Un auteur italien Nencioni a décrit depuis longtemps des lésions de cirrhose pancréatique chez les chats infestés par l'*Opisthorchis* (*Il Nuovo Ercolani*, 1906, 3 articles successifs dans les numéros 2, 3 et 4.)



FIG. 8. — *Chat. Epithélioma distomien du foie.*

Parasite loge dans le tissu conjonctif de l'espace porte après rupture probable de la paroi d'un canal biliaire.

Réaction adénomateuse des canaux biliaires.

Le point figuré se trouve au voisinage d'un gros canal biliaire bourré de parasites, à la périphérie duquel on retrouve d'une part les mêmes petits canaux néoformés et de l'autre des amas nettement cancéreux envahissant les cavités vasculaires (d'après Hoogland *idem* préparation 5206-5208).

adhérente au duodénum et au pylore, avec adhérences multiples. On réséqua la tumeur et la partie initiale du duodénum. La tumeur kystique était bourrée de distomes et l'examen histologique montra que ces cavités représentaient simplement des canaux excréteurs dilatés avec forte sclérose périphérique. La prolifération du revêtement des canaux s'effectuait à la fois dans la lumière et dans le stroma, elle montrait des mitoses et des amitoses. L'auteur en fait un épithéliome au début.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il nous a paru préférable d'apporter ici un exposé général s'appuyant aux lésions provoquées par les 4 parasites. Nous nous bornerons à résumer brièvement, dans une première partie, les lésions banales du type inflammatoire et nous serons plus complets dans la seconde partie en ce qui concerne les tumeurs proprement dites pour lesquelles nous avons pu étudier les tumeurs de chat observées à l'Institut vétérinaire d'Utrecht (1).

LÉSIONS HABITUELLES DE LA DISTOMIASE.

Elles ont fait l'objet d'une série d'études de valeur inégale : SCHAPER, 1890 (2) ; KATSURADA, 1900 (discussion consécutive avec YAMAGIWA) ; CORNIL et PETIT, 1901 (courte note à l'Académie des Sciences sur le bœuf) ; BLANCHARD, 1901 (mouton et homme). Ces diverses études s'accordent du reste sur les caractères essentiels.

Tout récemment la question a été mise au point au laboratoire de parasitologie de la Faculté de Lyon dans la thèse de LUO-YI-CHUEN (Lyon, 1930) faite sous l'inspiration du professeur GUIART.

Nous aurons à utiliser à maintes reprises cet excellent exposé.

Dans la genèse des premières lésions, il faut tenir compte non seulement des facteurs mécaniques, mais des réactions d'ordre inflammatoire ou infectieux.

Voici comment s'explique à ce sujet BLANCHARD à propos des lésions produites par *Dicrocoelium* et *Opisthorchis* :

(1) Nous remercions vivement ici M. le professeur SCHORNAGEL d'Utrecht et son assistant M. HOOGLAND, dont l'obligeance nous a permis d'examiner ce précieux matériel d'étude.

(2) Etude très détaillée des lésions hépatiques du mouton et du bœuf, accompagnée de 5 planches.

« Quand les vers pénètrent dans les canaux biliaires, ils en obstruent complètement la lumière ; l'obstruction est d'autant plus complète qu'ils sont plus nombreux et qu'ils remontent plus loin vers l'origine des canaux. Le premier résultat d'une telle invasion est donc la stase de la bile et consécutivement la dilatation des canaux. Ceux-ci acquièrent des dimensions considérables, en même temps que leur paroi, aussi bien dans sa couche épithéliale que dans sa couche conjonctive, subit de profondes modifications.

« On s'accorde pour attribuer ces dernières à des causes purement mécaniques ; il est certain que de telles causes jouent un rôle important, mais il nous semble difficile de méconnaître que les Douves ne se comportent pas simplement comme des corps étrangers. En effet, M. RAILLIET a démontré que la grande Douve du foie (*Fasciola hepatica*) se nourrit de sang qu'elle puise directement dans les capillaires serpentant dans l'épaisseur des canaux ; on est donc conduit à admettre que les autres Douves, bien que de plus petite taille, ne sont pas sans agir, elles aussi, de la même manière sur la muqueuse des canaux biliaires. Il faut donc attribuer au parasite une large part dans la production des lésions, et cette conception est la seule, pensons-nous, qui rende compte d'une façon satisfaisante des modifications que l'on peut observer. »

Nous allons envisager successivement les réactions inflammatoires aiguës puis chroniques et les néoplasies proprement dites bénignes et malignes.

1^o *Infection ou inflammation aiguë.* — Elle est surtout marquée lorsque les parasites en quantité considérable obstruent complètement les canaux et déterminent une réaction biliaire. Pour O. sinensis, KATSURADA a compté dans un cas 4.361 parasites et BLANCHARD chez un Annamite plus de 10.000. Les parasites, à l'ouverture du canal, sont ordinairement enroulés en cornet et mélangés à l'exsudation mucoïde ou sérofibrineuse issue des parois. Selon BLANCHARD le canal principal seul renferme ordinairement des parasites. En réalité on peut les retrouver dans les branches secondaires. Le foie, de coloration rouge, est le siège d'une congestion intense, son hypertrophie est inconstante sauf quand les parasites sont trop nombreux. Ces lésions se retrouvent à peu près identiques dans la distomiase expérimentale, en particulier chez le chat. Ainsi dans les expériences initiales d'ASKANAZY, un chat nourri avec *Idus melanodus* et sacrifié au 39^e jour, montrait des canaux biliaires dilatés par les parasites et faisant même saillie à la surface de l'organe. A l'ouverture du duodénum, la pression du cholédoque fit sortir de l'ampoule une goutte de liquide renfermant 18 *Opisthorchis*, et après son incision le



FIG. 9. — *Métastase dans l'épiploon.*

Vue d'ensemble d'un nodule néoplasique à la surface de la séreuse. En haut microkystes néoplasiques de type biliaire dont la paroi sur une des faces offre une architecture papillaire assez régulière.

En bas autres microkystes de volume plus petit, noyés dans un stroma de type cellulaire dense. Ce dernier offre une réaction spéciale car certains épithéliomes des voies biliaires sous l'influence ont une tendance à évoluer vers l'épithéliosarcome par transformation sarcomateuse du stroma. Dans cette tumeur de chat le processus est déjà esquissé. Au milieu de la figure zone d'infiltration lympho-conjonctive (d'après les préparations de Hoogland. *Institut Vétérinaire d'Utrecht*, cas 4499).

canal lui-même se montra rempli de parasites et de milliers d'œufs. Un chien qui avait partagé avec ce chat les 43 poissons utilisés pour l'expérience, fut sacrifié au bout de six semaines et on retrouva des lésions identiques.

Dans un mémoire récent deux auteurs russes BOHL et JAKOWLEW qui ont étudié le foie de 12 chats infestés expérimentalement décrivent minutieusement ces lésions inflammatoires, et en particulier la prolifération et la desquamation des épithéliums. A noter l'éosinophilie locale bien connue dans les helminthiases et qui est vraisemblablement déterminée par les toxines issues du parasite.

2° *Inflammation chronique.* — « La sclérose, écrit LUO-YI-CHUEN, est toujours peu développée autour des espaces portes. C'est que l'inflammation du foie a pour point de départ les seules parties qui contiennent des vaisseaux artériels, c'est-à-dire les espaces portes... L'infection est le plus souvent répartie sur des mois et des années avec plus ou moins de lésions dégénératives. Les douves larvaires deviennent adultes, pondent leurs œufs et secrètent continuellement leurs toxines. Ces dernières s'infiltrant dans les tissus environnants, attirent les leucocytes et provoquent la vasodilatation amenant une sorte d'œdème inflammatoire local.

Cette sclérose périportale se propage dans les sens les plus divers : dans le parenchyme hépatique elle détermine plus ou moins rapidement une cirrhose périlobulaire, d'autre part les branches de la veine porte sont refoulées et comprimées ce qui entraîne progressivement la stase dangereuse et finalement l'ascite. »

Telle est l'évolution générale des lésions hépatiques distomiennes dans les cas habituels. Chez l'homme de nombreux documents ont été rassemblés dans les laboratoires d'anatomie pathologique des hôpitaux sibériens. WINOGRADOW avait eu 9 cas avec autopsie, ROMANOW à Tomsk a pu faire l'autopsie de 106 sujets. L'examen histologique fut pratiqué sur 26 des cas choisis au hasard. Le pathologiste russe conclut que la distomiasse détermine d'une part une cirrhose, d'autre part une prolifération adénomateuse des voies biliaires et il a décrit un des premiers au niveau des gros canaux biliaires, les proliférations secondaires d'aspect glandulaire dont la structure rappelle, dit-il, celle des glandes sudoripares.

BOHL et JAKOWLEW viennent de décrire et de figurer avec plus de précision ces bourgeonnements secondaires d'aspect tantôt papillomateux, tantôt adénomateux que nous allons retrouver plus loin.

D'autre part ces auteurs notent à la périphérie des gros canaux

biliaires en voie d'hyperplasie un gros développement des fibres musculaires lisses qui ne paraît pas avoir encore été signalé chez l'homme.

LES TUMEURS DANS LA DISTOMIASÉ.

A) *Fréquence des tumeurs malignes.* — L'ensemble des documents précédents révèle une prédisposition au cancer très inégale pour chaque parasite. Pour *Fasciola hepatica*, en dehors du cas douteux de WATANABÉ chez l'homme (coexistence d'un autre parasite) nous n'avons que ceux de KATSURADA et YAMAGIWA qui ne nous ont pas été accessibles, de sorte qu'ici provisoirement le rôle cancérigène paraît restreint. Pour *Dicrocoelium*, aucune tumeur bénigne ou maligne n'est encore signalée.

Pour *Clonorchis sinensis* nous avons par contre 4 cas certains sans parler des trois auxquels fait allusion la simple statistique de OLT.

Pour *Opisthorchis* les documents, bien qu'encore rares, sont plus démonstratifs. Aux six observations humaines, 5 poméraniennes et 1 russe (région du Dniéper) s'ajoutent les cas fondamentaux du chat et d'autre part la localisation pancréatique de ce cancer distomien qui était théoriquement prévue, est déjà établie par trois cas. Or nous ne sommes encore qu'au début des investigations méthodiques dans ce domaine. On est donc déjà autorisé à dire avec HOOGLAND que les auteurs ayant contesté le rôle cancérigène de la distomiasé, avaient émis des conclusions prématurées.

Ce fut par exemple le cas de de JONG qui invoquait spécialement les lésions hépatiques de la distomiasé chez le Bœuf et chez le Mouton. Il est incontestable en effet que ces animaux malgré la fréquence et l'intensité des parasites ne *présentent qu'exceptionnellement l'épithéliome des voies biliaires.*

On saisit donc l'extrême importance pour la pathologie comparée de la démonstration de HOOGLAND. Sa valeur résulte tout d'abord de l'extrême rareté chez le chat (1) du cancer du foie et en particulier de celui des voies biliaires (3 cas dans la littérature, 1 de PETIT et 2 de PETIT et BASSET), mais elle est surtout liée à la présence des métastases qui sont rarement signalées dans ce type néoplasique, au moins en pathologie humaine. Il est bien difficile de ne pas noter ici leur *coïncidence avec celle*

(1) Un nouveau cas vient d'être publié par Pelagatti (*Nuova veterinaria*, nov. 1929). Il s'agit d'une chatte. L'examen histologique complet avec excellentes figures montre un épithélioma de type biliaire avec des métastases pulmonaires typiques plus volumineuses que dans le cas de HOOGLAND.



FIG. 10. — *Disposition habituelle d'un épithéliome des voies biliaires intrahépatiques (homme).*

On y voit un gros tronc biliaire dont la paroi offre en haut un début de prolifération papillaire. En bas on a figuré deux canaux biliaires néoformés pris dans un espace porte voisin (figure communiquée par A. Peyron).

d'un facteur cancérigène d'action particulièrement prolongée et nocive.

Chez le Chien l'existence beaucoup plus fréquente que chez l'homme d'un adénome biliaire kystique et du cancer consécutif est bien connue, en particulier les études déjà anciennes de PETIT ont mis en évidence les stades de cette transformation maligne. Il n'existe pas jusqu'ici, du moins à notre connaissance, d'observations probantes établissant la présence d'un parasite et son rôle cancérigène. *Quoi qu'il en soit, la sensibilité spéciale des voies biliaires (homme et chat) et même des voies pancréatiques (homme) à l'action cancérigène des distomes est désormais bien établie.* D'autre part l'immunité d'autres mammifères (bœuf, mouton) ne peut plus être considérée aujourd'hui comme une objection au rôle cancérigène de ces parasites, puisque l'importance du terrain et de la race vient d'être démontrée dans les études récentes de pathologie expérimentale et comparée (par exemple cancer spiroptérien du rat, voir plus loin). Dans cet ordre d'idées on peut considérer (*provisoirement et en l'absence de statistiques étendues*), que la prédisposition des voies biliaires de l'homme au cancer distomien serait peut-être plus forte que celle constatée chez le chat dont l'infestation est d'ailleurs plus fréquente.

A noter ici un fait très intéressant dont la vérification exigerait des statistiques plus étendues. Le sexe mâle serait plus particulièrement exposé à l'infestation par *Opisthorchis* et au cancer consécutifs. ASKANAZY a souligné le premier ce fait en remarquant que les 9 cas sibériens de WINOGRADOW étaient tous développés chez l'homme. Nous regrettons de n'avoir pu nous reporter à ce propos à la statistique des 106 cas sibériens plus récents de ROMANOW (1). Les 5 cas de HOOGLAND étaient tous développés chez des chats mâles dont un castré. D'autre part les études anciennes de BRAUN (cité par ASKANAZY) avaient indiqué depuis longtemps que le cancer de la distomiase du chat frappait seulement les mâles.

2° *Histopathologie des tumeurs malignes.* — A) *Intégrité ou immunité complète de la travée hépatique* et localisation exclusive de l'épithéliome au niveau des voies biliaires extra ou intra-hépatiques. Aucun cas ne paraît avoir donné lieu sur ce point à des difficultés d'interprétation. Rappelons brièvement à ce sujet les caractères distinctifs des deux variétés.

L'épithélioma de la travée qui est de beaucoup le plus fréquent chez

(1) Il nous reste à signaler également comme observations d'ordre négatif chez l'homme les cas de PASTEUR (1898) et de FRITZ (1927) dans lesquels la distomiase n'est pas accompagnée de tumeur.

l'homme et les divers mammifères (à l'exception du chien et du chat), offre des dispositions histologiques assez variables (travées, nappes diffuses, etc.) et parfois des néocavités assez régulières avec sécrétion de bile. Il peut naître isolément et sans état pré-cancéreux préalable (cancer primitif des jeunes), mais le plus souvent il se greffe sur des lésions hépatiques anciennes (adéno-cancers cirrhotiques à foyers multicentriques). Au contraire l'épithéliome des voies biliaires se distingue du précédent *par sa rareté*, son *type micro-kystique* ou papillifère constant ou longtemps maintenu (fig. 10, 11, 12) hormis naturellement les cas de dédifférenciation particulièrement accentuée ou rapides. Dans ce dernier cas en effet, la néoformation offre un type plein, massif ou réticulé susceptible de prêter à confusion avec un cancer de la travée mais même alors les métastases dans lesquelles s'esquisse souvent une redifférenciation temporaire révèlent la morphologie microkystique initiale, ce fait s'observe avec une extraordinaire netteté dans le cas 4 de HOOGLAND.

B) *Difficulté de distinguer les simples hyperplasies adénomateuses du cancer vrai.* — Elle est connue depuis longtemps pour les épithéliomes du type glandulaire et spécialement pour ceux des voies biliaires elle tient en partie à l'architecture microkystique de la néoplasie et à la nature du matériel d'étude issu exclusivement d'autopsies aussi bien pour les cas humains d'ASKANAZY que pour les chats de HOOGLAND. On n'a donc pas pu jusqu'ici tirer parti des méthodes cytologiques qui, appliquées à un matériel frais permettraient peut-être de saisir les premiers stades de ce cancer multicentrique et surtout de préciser les caractères distinctifs des néoformations bénignes et de l'épithéliome. *Si comme on peut l'espérer l'expérimentation sur le chat lui-même doit permettre de réaliser le cancer* et d'en suivre les stades sur de nombreux animaux (comme l'ont fait BULLOCK et CURTIS pour le sarcome hépatique du rat), les méthodes cytologiques apporteront certainement des précisions sur ces divers points. Pour l'instant nous en sommes réduits pour apprécier la nature cancéreuse des lésions, aux éléments de topographie histologique habituels (disparition des lumières biliaires, embolies dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques de l'espace porte) et à la constatation clinique fondamentale : des métastases ganglionnaires et viscérales.

Ces derniers caractères sont le point capital des démonstrations fondamentales données à 20 ans d'intervalle par ASKANAZY et par HOOGLAND. Il est probable que chez l'homme comme chez le chat, le diagnostic d'épithélioma des voies biliaires est resté souvent méconnu parce que les pathologistes n'avaient pas été avertis par la démonstration des mé-

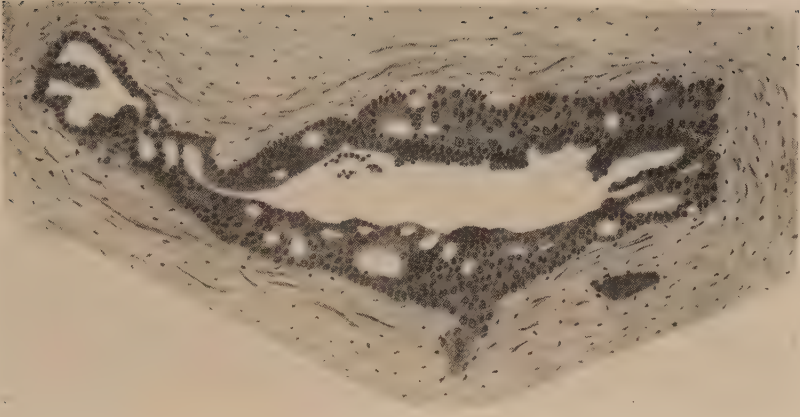


FIG. 11. — Mème tumeur. Gros canal en voie de transformation néoplasique. Paroi irrégulièrement stratifiée avec néo-cavités secondaires (A. PEYRON, *id.*).

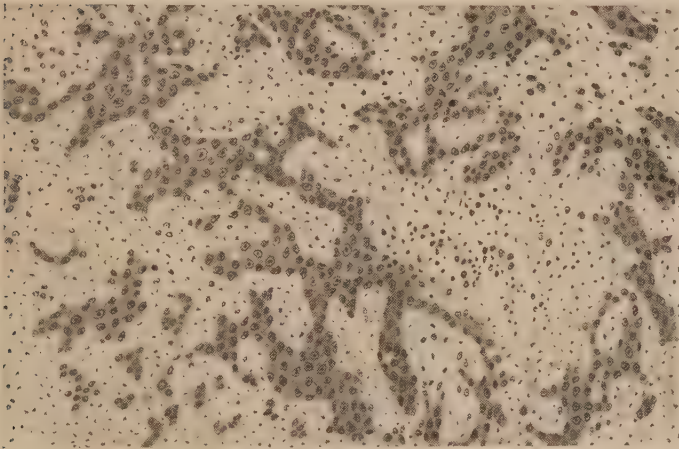


FIG. 12. — Mème tumeur. Zone fortement dédifférenciée. Cordons néoplasiques irrégulièrement ramifiés et anastomosés faciles d'ailleurs à distinguer des travées hépatiques (A. PEYRON, *id.*).

tastases du caractère cancéreux de ces néoformations d'apparence kystique. Cette difficulté à reconnaître histologiquement la malignité, peut même se retrouver dans les cas où la néoformation des voies biliaires intra-hépatiques offre un aspect réticulé comme dans le cas de MORENAS et MASSIA. Ordinairement ces dispositions sont rapportées sans hésitation à l'épithéliome mais nous avons vu que les auteurs lyonnais après une étude critique serrée, concluent plutôt à des dispositions adénomateuses. Nous avons pu nous-même étudier minutieusement la préparation histologique correspondant à la figure 5 et la sclérose cicatricielle ou post-inflammatoire du stroma dans ces mêmes zones nous laisse la même impression.

Il ne faut pas perdre de vue d'ailleurs l'incertitude ou l'ambiguïté du terme d'adénome ; il sert à traduire en langage anatomique la bénignité d'une tumeur, mais pour la plupart des organes, il ne correspond pas à un stade nettement défini de la biologie ou de l'embryologie générale ni surtout de la différenciation néoplasique. On discute également sur les liens des lésions adénomateuses avec les processus inflammatoires et le cancer qui en dériverait selon les uns ou s'y surajouterait comme processus distinct suivant les autres.

Quoi qu'il en soit cette absence de limites nettes entre la néoformation bénigne et maligne des voies biliaires constitue provisoirement dans l'étude de la question une notion importante ; et si les observations plus précises de nos successeurs doivent la confirmer, elle cadrerait en somme avec ce que nous apprend la pathologie expérimentale des tumeurs. Celle-ci a établi en effet que certaines tumeurs bénignes expérimentales (les papillomes du goudron, par exemple) longtemps considérées comme de simples états pré-cancéreux représentaient déjà potentiellement du cancer et qu'il suffit de les greffer pour les voir d'emblée réaliser ce dernier par *raccourcissement ou suppression du temps* de latence (BANG). Mais il faut souligner dès maintenant que cette difficulté d'isoler le cancer au début n'est pas toujours aussi marquée, et c'est ainsi que dans un des cas de HOOGLAND le pathologiste hollandais auquel l'importance de ce fait n'a pas échappé souligne nettement la présence sur un point localisé d'un canal en voie de transformation, d'une petite zone de prolifération nettement atypique (noyaux volumineux, polymorphes, etc.) (fig. 7). Cette observation n'est nullement en contradiction avec l'état relativement avancé qu'offrent ailleurs les lésions cancéreuses, elle s'explique *par le caractère multicentrique* du processus cancérigène qui va se greffer sur les lésions hyperplasiques avec une rapidité inégale suivant les points.

C) Ce multicensrisme explique de la même façon la coexistence du cancer en des points variables de l'arborisation biliaire et même pancréatique. A vrai dire cette double localisation n'a pas encore été signalée, mais ce fait tient peut-être à la rareté des observations. L'observation 4 de HOOGLAND démontre déjà la coexistence d'un épithéliome des voies intra-hépatiques avec un adénome au début dans la vésicule biliaire.

Genre *Paragonimus*.

PARAGONIMUS WESTERMANNI

Distome rougeâtre épais, mesurant 8 à 10 mm. de long sur 5 à 6 mm. de large possédant 2 ventouses assez petites, la postérieure est légèrement plus grande et située vers le milieu du corps. Téguments recouverts d'épines écailleuses. Le désaccord règne toujours en ce qui concerne l'existence de ses variétés.

Les études de WARD et HIRSCH, 1915, de VEVERS (1923) paraissent établir, en particulier d'après la disposition des écailles, la distinction de trois espèces : *P. westermanni* (tigre), *P. ringeri* (homme) et *P. kellicotti* (porc, chien, chat).

Mais HOBAGASHI soutient au contraire qu'il s'agit de simples variations individuelles secondaires et qu'en Corée en particulier la même espèce infesterait l'homme et les divers mammifères.

Quoi qu'il en soit le premier hôte intermédiaire serait représenté par des mollusques de l'espèce *Melania* hébergeant les cercaires. Les crabes et les écrevisses constitueraient le second hôte intermédiaire. Les métacercaires issues de ces derniers sont après ingestion mises en liberté dans l'intestin grêle, le perforent et envahissent les cavités abdominale et thoracique pour venir s'enkyster dans les petites bronches et plus rarement dans d'autres organes : muscles, foie, etc. Leur présence se traduit par l'hémoptysie parasitaire dont la fréquence et la gravité sont bien connues dans l'Extrême-Orient. Les dilatations kystiques des bronches qui succèdent plus ou moins tardivement aux lésions inflammatoires du début, offrent souvent un revêtement pavimenteux stratifié provenant de la transformation de l'épithélium cylindrique cilié. Cette métaplasie mise en évidence par certains auteurs (KATSURADA, BRUMPT, etc.) est un fait important qu'il y a lieu de souligner. On sait en effet que dans les poumons (cavernes tuberculeuses, dilatation kystique des bronches) elle conduit assez souvent au cancer (par proliféra-

tion d'éléments différenciés de l'assise génératrice périphérique). Si ce dernier n'a pas encore été étudié, c'est sans doute en raison de l'évolution clinique rapide de la distomiase pulmonaire (hémorragies abondantes et mortelles, pneumonies secondaires graves, etc.). Mais il est probable que cette lacune sera comblée dans l'avenir. En effet nous trouvons dans la littérature la mention d'un cas récemment observé par COHRS chez un tigre (1928).

A l'autopsie d'un vieux tigre très amaigri, on trouva dans la sous muqueuse de l'intestin grêle quelques nodules inflammatoires d'origine parasitaire causés par un *Ankylostome* (*Galoncus perniciosus*). Il existait, d'autre part, un épithéliome primitif du poumon du type pavimenteux avec métastases dans la rate et les ganglions médiastinaux. On retrouva les lésions habituelles déterminées par *Paragonimus* au niveau des petites bronches, ectasies, métaplasie épidermoïde, nombreux parasites, etc. La mort est survenue par cachexie. L'infestation remontait au moins à 16 ans.

Genre *Schistosoma*.

SCHISTOSOMA HÆMATOBIUM

Hôtes intermédiaires. — Mollusques du genre *Bullinus*, *Planorbis* et *Physopsis*.

Hôtes expérimentaux : Hérisson, singe, souris, rat (BRUMPT).

Hôte définitif : l'Homme.

Ce dernier s'infeste dans l'eau par les Cercaires qui se sont formées dans le corps du mollusque infesté lui-même par les urines des malades. Les sujets qui travaillent souvent les pieds dans l'eau, comme les fellahs d'Egypte, sont plus facilement infestés (1).

Répartition géographique. — Egypte (Delta), Maroc, Soudan, Afrique Orientale, Mésopotamie, Guinée française, etc...

Rôle pathogène. — Les vers vivent dans le système veineux de l'homme surtout dans les veines abdominales. Accouplés ou seuls, ils adhèrent à la paroi veineuse par la ventouse ventrale. Ils se nourrissent aux dépens du sang de l'hôte, et cette *action spoliatrice* se traduit fréquemment

(1) Nous renvoyons aux importantes publications du professeur BRUMPT pour l'étude détaillée de l'endémiologie en Egypte et pour la biologie générale du parasite : Trois mémoires dans les *Annales de Parasitologie*, le premier en janvier 1930, le second en juillet 1930 et le troisième en février 1931.

par une anémie très marquée. Ils produisent, aussi au début de la maladie, une sorte de toxémie dont l'origine est obscure ; il existe enfin une action *traumatique* ou *mécanique* causée par l'émigration des bilharzies dans les vaisseaux.

Après la fécondation, la plupart des femelles quittent les mâles et se dirigent vers la vessie, plus rarement vers le rectum, le poumon et autres organes. Elles gagnent les petites veinules et même le tissu conjonctif. C'est là qu'elles effectuent leur ponte. D'après BRUMPT (1930) qui a étudié ce phénomène, les femelles semblent ne jamais quitter la sous-muqueuse ; les œufs, pondus un à un, sont refoulés dans les capillaires de la surface muqueuse, en partie par un phénomène de vis à tergo, se repoussant un à un, en partie par les mouvements des parasites, en partie par ceux de l'organe infesté.

Plusieurs œufs se perdent, étant immobilisés sur place, d'autres gagnent la muqueuse d'où ils sont éliminés par des hémorragies. Ceux qui restent produisent d'abord une *réaction* inflammatoire : l'accumulation des leucocytes, principalement des éosinophiles entraînant une réaction des cellules propres de l'organe. Une sorte d'abcès se forme autour de l'œuf. Souvent l'œuf est phagocyté et remplacé par des cellules géantes. L'agrégation des éosinophiles, des lymphocytes et des cellules propres du tissu autour d'une cellule géante centrale forme le tubercule bilharzien (1). Plus tard, les jeunes fibroblastes remplacent les leucocytes et finalement il persiste un nodule fibreux contenant les restes de l'œuf.

La réaction éosinophile des tissus traduit l'effet local d'une toxine spécifique des œufs. Dans les cas graves, la muqueuse peut être entièrement atteinte par l'inflammation. Des ulcérations nombreuses apparaissent. Le tissu conjonctif sous-épithélial, bourré d'œufs, est le plus souvent enflammé. Il devient scléreux et s'épaissit.

Le tissu conjonctif hypertrophié, ainsi que l'œuf et son tubercule, exercent un effet d'*irritation* sur l'épithélium. L'irritation provoque une *réaction hyperplasique* qui se traduit par des *polyypes vésicaux*, végétations papillomateuses dont le volume varie de celui d'un grain de mil à celui d'un haricot. Ils sont tantôt sessiles, tantôt implantés, au moyen d'un pédicule, sur une muqueuse très congestionnée. L'affection, en clinique, est souvent désignée sous le nom de cystite végétante.

(1) Se reporter pour la description détaillée du tubercule bilharzien au mémoire récent de BRUMPT et CHEVALLIER (*Annales de Parasitologie*, février 1931).

Telle est l'évolution générale des lésions lorsqu'elles ne dépassent pas le stade d'inflammation chronique. Nous allons maintenant envisager avec détail la transformation néoplasique qui seule nous intéresse.

LES TUMEURS GREFFÉES SUR LA BILHARZIOSE

L'association de l'infection bilharzienne avec des tumeurs fut notée tôt après la découverte du parasite par BILHARZ (1850). Cet auteur, puis SONSINO (1876) et d'autres en Egypte, ont trouvé des néoplasmes dans la vessie des malades de schistosomiase. VIRCHOW (1886), BOWLEY (1889), HARRISON (1889) ont signalé des cas isolés d'épithélioma chez des bilharziens. KARTULIS (1898) a trouvé dans 300 cas de bilharziose autopsiés, 10 carcinomes et un sarcome de la vessie. GOEBEL (1905) a opéré 21 cancers vésicaux, chez des bilharziens âgés de 30 à 60 ans. FERGUSSON sur 600 autopsies pratiquées au Caire trouve 240 cas de bilharziose vésicale macroscopiquement visible, qui lui donnent 40 tumeurs malignes dont 6 sarcomes, soit un pourcentage de 6,6 par rapport au nombre total. 40 cas correspondent à 39 hommes et une seule femme. DOLBEY et MOORE (1924) ont trouvé dans les autopsies de 761 cancéreux au Caire 51 cancers de la vessie, soit 7,6 %. HOFFMANN dans la même ville trouve sur 110 cancers 13 cas de la vessie soit 11,8 %. La localisation du cancer dans la vessie est donc plus fréquente dans les pays où la bilharziose vésicale est très répandue et le rapport entre ces deux états pathologiques très probable. La répartition dans l'Afrique devra être l'objet de nouvelles recherches. Par exemple au Maroc la bilharziose paraît fréquente (constatations récentes dans la région de Marrakech), mais l'attention n'a pas été attirée jusqu'ici sur les tumeurs vésicales.

De nouvelles données plus étendues viennent d'être apportées par SOROUR dans une étude toute récente (*Ann. Paras.*, t. VIII, n° 5, p. 610).

Cet auteur a rassemblé 413 cas de bilharziose de la vessie dont 393 chez l'homme et 20 chez la femme.

Parmi les 393 hommes il y avait :

Cancers de la vessie	78 cas
Sarcomes de la vessie	4 cas
Endothéliomes	3 cas
Cancers bilharziens du rectum	4 cas
Cancer bilharzien du cœcum	1 cas
Epithélioma bilharzien de la peau et de la région inguinale	1 cas

Parmi les 20 femmes il y avait deux cas de cancers de la vessie (1).

La répartition suivant les âges en nous bornant aux épithéliomes proprement dits de la vessie, est la suivante :

De 5 à 15 ans	Pas de tumeurs
De 15 à 20 ans	1 cas
De 25 à 30 ans	7 cas
De 30 à 35 ans	13 cas
De 35 à 40 ans	15 cas
De 40 à 45 ans	18 cas
De 45 à 50 ans	4 cas
De 50 à 55 ans	9 cas
De 55 à 60 ans	0 cas
De 60 à 65 ans	7 cas
De 65 à 70 ans	4 cas
De 70 à 80 ans	2 cas

On pourrait objecter que l'association de la bilharziose avec les néoplasmes est une simple coïncidence et qu'il s'agit d'un dépôt d'œufs dans une tumeur déjà développée. *Cette éventualité bien que possible, doit être exceptionnelle.* La statistique précédente établit bien la fréquence de l'association des deux états pathologiques; et d'autre part l'histopathologie montre que les œufs sont renfermés dans des formations polypeuses bénignes précédant les tumeurs, mais ne s'observent que très rarement dans les tumeurs elles-mêmes. Toutefois au cours de l'infiltration de la sous-muqueuse et de la couche musculaire par la tumeur, les œufs qui se trouvent dans ces tissus sont englobés par la poussée des cellules cancéreuses. Dans les préparations on peut même distinguer des foyers d'inflammation et d'hyperplasie conjonctive autour des œufs déposés et noter leur absence au voisinage des œufs simplement déplacés par la croissance du néoplasme.

Cette réaction inflammatoire des tissus vésicaux serait d'origine *non*

(1) Les tumeurs non bilharziennes dans les mêmes 413 cas mentionnés ci-dessus sont les suivantes :

2 cancers de l'estomac	40 et 60 ans
1 sarcome du bras	30 ans
1 sarcome surrénal	20 ans
1 sarcome de la mâchoire	60 ans
1 épithélioma de la lèvre	50 ans

seulement mécanique mais toxique ainsi que tendent en particulier à la montrer les expériences de SOROUR (1921) (1).

Le pathologiste du Caire qui a une expérience spéciale des lésions bilharziennes s'exprime comme suit dans son dernier mémoire de 1929 : « L'étendue des tissus néoformés dans les lésions ordinaires de la bilharziose donne à l'observateur l'impression de la puissance du facteur bilharzien en tant que stimulant et irritant des tissus. Les grands papillomes de l'intestin et de la vessie, les énormes masses fibreuses sub-péritonéales et péritonéales, les tumeurs fibreuses du cordon spermatique, de l'épididyme et du ligament large de l'utérus fournissent tous des exemples montrant la quantité du tissu néoformé qui peut être produite par l'irritation bilharzienne.

C'est pourquoi on ne s'étonne pas que ce puissant agent irritant puisse quelquefois créer une formation de néoplasie qui continue à croître pour son propre compte et indépendamment de l'irritation parasitaire initiale. »

ÉVOLUTION GÉNÉRALE DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES.

Il convient avec SOROUR d'envisager successivement 4 variétés suivant la répartition des parasites et leurs rapports avec la *muscularis mucosae*.

1° *Inflammation superficielle* localisée au-dessus de la *muscularis mucosae* ; avec une répartition uniforme des œufs on observe un tissu de granulations diffus et vascularisé constitué de plasmocytes, de quelques fibroblastes et d'éosinophiles ; ces derniers faisant défaut dans les

(1) Cet auteur injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin des œufs préalablement lavés. Un lapin de contrôle reçoit de la même façon des œufs identiques et chauffés préalablement à 55° pendant 10 minutes de façon à tuer les embryons.

En sacrifiant les deux animaux une semaine après, il trouve les poumons du premier bourrés de tubercules bilharziens tandis que ceux du second ne présentent pas de lésion. D'autre part, en injectant dans le tissu sous-cutané d'un cobaye un filtrat de bilharzies broyées dans de l'eau salée, on peut suivre l'évolution d'un nodule dur apparaissant au bout de quelques jours et constitué par des cellules endothélioïdes, des éosinophiles et des fibroblastes ramifiés.

cas récents. Le revêtement épithélial s'épaissit puis se rompt entraînant une émission de sang et d'œufs et l'infection secondaire du granulome. Cette rupture est retardée ou fait défaut lorsque le granulome est peu vascularisé. Dans ce cas, les éosinophiles s'accumulent, l'organisation fibreuse s'accroît, la lésion a l'apparence d'un plateau en raison de l'égale épaisseur du granulome dans lequel les œufs sont également répartis. Au contraire lorsque les œufs sont en plus grand nombre dans certains foyers le revêtement épithélial devient papillomateux.

2° *Les œufs et la réaction inflammatoire sont au-dessous de la muscularis mucosae.* — Ici on observe l'évolution fibreuse du granulome, la mort et la calcification des œufs.

3° *La variété mixte* résultant de la combinaison des 2 types précédents est assez fréquente.

4° *Les lésions intéressent la paroi musculaire.* — Entraînent sa régression fibreuse avec épaississement et rétraction (forme avancée de la cystite chronique).

Dans ces diverses variétés les foyers scléreux ou calcifiés correspondant à la nécrose des œufs constituent les taches de sable ou « sandy patches » qui se retrouvent également dans les lésions de la bilharziose intestinale.

HYPERPLASIES ÉPITHÉLIALES PRÉCANCÉREUSES ET TUMEURS BÉNIGNES.

Elles constituent comme dans les autres états cancéreux d'origine parasitaire le point le plus délicat de l'interprétation.

Il est difficile d'établir une démarcation entre les simples végétations polypôides déterminées en quelque sorte mécaniquement par le granulome parasitaire sous-jacent et l'hyperplasie ou la papillomatose proprement dites. Dans les formes avancées de celles-ci on ne trouve sans doute ni les œufs ni les lésions mais la distinction n'est pas toujours facile. Le stroma lui-même présente des modifications diverses, il est parfois myxoïde comme dans les polypes naso-pharyngiens. GOEBEL déclare n'avoir jamais observé un véritable tissu myxomateux de caractère malin. Ce même auteur souligne d'autre part que dans les vrais papillomes, c'est l'axe conjonctivo-vasculaire endothélial qui détermine l'architecture de la tumeur.

Ces divergences d'ordre théorique sur la terminologie et le stade de



FIG. 13. — *Empruntée à Sorour. Etat précancéreux. Prolifération de l'épithélium vésical pénétrant déjà dans les couches sous-muqueuses sous forme de boyaux pleins ou à centre dégénéré.*

En haut et à droite, désignées par 2 traits, invaginations épithéliomateuses de la muqueuse. Au-dessous et à droite (traits) boyaux néoplasiques pleins. En bas et à gauche (3 traits) débris d'œufs calcifiés entourés d'une réaction inflammatoire. En haut et à gauche (traits) infiltrations inflammatoires banales.

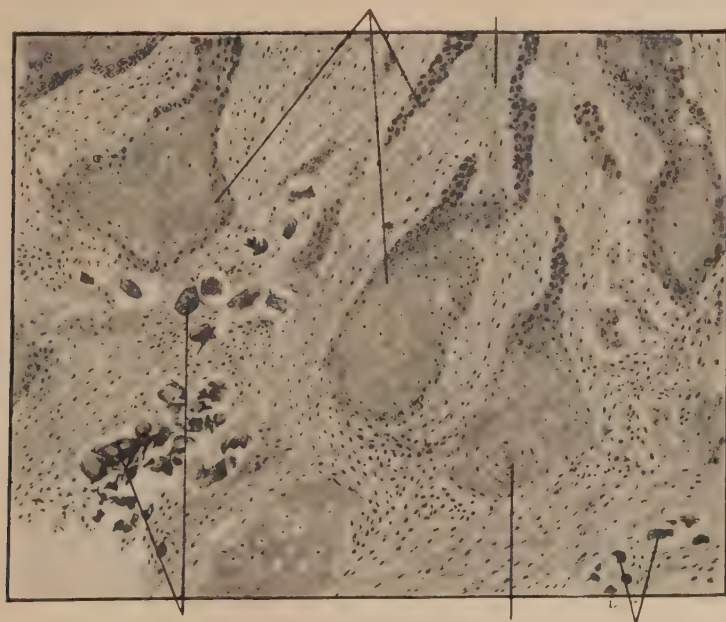


FIG. 14. (*Empruntée au même auteur*). — *Epithélioma malpighien spino-cellulaire de la vessie.*

En haut 3 traits désignent des amas néoplasiques. En bas, des deux côtés, débris d'œufs calcifiés (traits). Au milieu globe épidermique.

début des tumeurs bénignes ont peut-être moins d'intérêt que la nature même du processus qui les détermine. Selon GOEBEL l'irritation purement mécanique ou aseptique produite par les œufs suffirait à déterminer l'hyperplasie puis les papillomes et il écarte diverses hypothèses formulées avant lui, par exemple le rôle de la lithiase vésicale ou l'hypertrophie de la prostate ; cette hypothèse d'un *facteur purement mécanique* n'est généralement pas acceptée.

TUMEURS MALIGNES (fig. 13 à 15).

Caractères généraux. — Se développent ordinairement sur la paroi postérieure (21 fois sur les 40 cas de FERGUSSON) et plus rarement (3 cas) sur la partie antérieure. Dans 10 de ces cas autopsiés par le pathologiste anglais l'organe était totalement infiltré par la néoplasie. GOEBEL a trouvé 6 fois sur 48 et FERGUSSON 2 fois sur 40 le siège de la tumeur au niveau du trigone. Ces tumeurs malignes tantôt pédiculées (volume d'une noix à un poing), tantôt sessiles ou à topographie diffuse, (cas avancés) sont souvent friables. La muqueuse plus ou moins épaissie qui les recouvre s'ulcère à un stade avancé. L'invasion ou la destruction de la tunique musculaire rend de plus en plus précaire le fonctionnement de l'organe déjà troublé par la longue phase de cystite. Le péritoine est envahi et souvent perforé, des adhérences ou des fistules de sièges divers peuvent se constituer. Par contre, la prostate selon GOEBEL n'est jamais envahie par la néoplasie elle-même, mais simplement par les œufs du parasite qui déterminent une tension douloureuse.

Variétés histologiques. — Ce sont les types habituels et bien connus des cancers vésicaux auxquels l'étiologie parasitaire ne confère ici aucune particularité spéciale.

1° *Papillomes en transformation maligne* dont les éléments gardent assez longtemps l'architecture régulière et le type histologique peu différencié des tumeurs de cette catégorie.

2° *Epithéliomes épidermoïdes.* — Tantôt lobulés avec globes volumineux, tantôt à petits cordons infiltrants.

3° *Epithéliomes à topographie alvéolaire.* — Constitués d'éléments indifférenciés parfois volumineux. Il n'y a pas lieu d'insister sur ces

aspects de la néoplasie avancée qui n'ont aucun intérêt pour le problème pathogénique.

Les sarcomes dont FERGUSON décrit 6 cas, GOEBEL 1, KARTULIS 1, ont présenté un aspect variable : fusiforme, alvéolaire, etc... ; mais en réalité ils n'ont pas été l'objet d'une étude spéciale confirmant cette fréquence relativement considérable qui constituerait, comme le souligne BRUMPT, un fait plutôt particulier. Ce point devra être l'objet d'une attention particulière dans les études de révision et provisoirement il faut considérer *comme rare ou non démontrée l'action cancérigène sur le stroma et la musculature vésicale*. Rappelons à ce propos que la plupart des sarcomes vésicaux représentent en réalité des myomes et se développent surtout chez les sujets jeunes. Le professeur SOROUR a décrit d'autre part quelques cas de tumeurs les unes vésicales, les autres péritonéales (à nodules multiples) qui lui paraissent provenir de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Mais en fait il n'est pas affirmatif et on ne peut donc considérer comme établis ces endothéliomes qui dans l'anatomie pathologique générale des tumeurs sont en réalité beaucoup plus rares qu'on ne le pensait autrefois. D'une façon générale de nombreux cas anciens de sarcomes représentent dans le poumon comme dans la vessie des épithéliomes à petites cellules de type indifférencié.

Indiquons enfin l'existence mise en évidence par SOROUR d'une variété d'épithéliome de l'uretère coïncidant avec de grosses lésions sclérosantes de cet organe.

Métastases. — Elles seraient plus rares que dans les tumeurs habituelles de la vessie ; ce serait peut-être là le seul caractère définitif des tumeurs bilharziennes. Toutefois on les observe assez souvent au niveau des ganglions et des viscères, en particulier la statistique de FERGUSON les note au niveau des reins 4 fois, poumons 5 fois, foie 12, de la prostate 2 fois et dans les viscères 1 cas. A signaler le cœur (5 fois) comme curieuse localisation. Enfin dans 5 cas elles faisaient complètement défaut.

Tumeurs des autres organes. — Elles restent très rares. SOROUR mentionne simplement dans le tableau résumé plus haut un cas d'épithéliome cutané, un cancer du cæcum, 4 cancers du rectum dont l'un est représenté dans la figure 16.

SCHISTOSOMA MANSONI

Hôte intermédiaire : mollusque du genre *Planorbis*.

Hôte définitif : l'homme.



FIG. 15, Empruntée au *Mémoire de Brumpt* (*Annales de Parasitologie*, janvier 1930). — *Epithélioma vésical sur bilharziose*. La microphoto montre des œufs situés dans le chorion de la sous-muqueuse englobés dans le tissu cancéreux proliférant (épithélioma de type pavimenteux).

Hôte facultatif : rat, souris, singe.

En expérience : cobaye, lapin. La Cercaire semblable à celle de *Sch. haematobium* pénètre dans l'organisme par la peau.

Répartition géographique. — Amérique, (Antilles, Brésil, Panama, Guyane hollandaise, Colombie, etc...) ; Afrique (Egypte, Congo belge) ; Afrique orientale (Madagascar).

Rôle pathogène : Le ver habite la veine porte et ses branches, les femelles pénètrent dans les veines du gros intestin et y déposent leurs œufs qui s'éliminent par la muqueuse. Donc l'intestin est le principal organe atteint.

Du point de vue anatomo-pathologique, on a distingué trois formes principales de bilharziose intestinale : 1^o forme catarrhale ; 2^o forme ulcéralive ; 3^o forme polypeuse. En réalité les types se combinent plus ou moins et le même intestin peut présenter en certains endroits une simple infiltration, en d'autres des ulcérations, ailleurs encore des formations polypeuses.

Au premier degré de l'infestation parasitaire, alors qu'il n'existe qu'une légère infiltration de la muqueuse par les œufs, il n'y a pas d'altération visible à l'œil nu ; à peine remarque-t-on une sécrétion grisâtre recouvrant une muqueuse un peu plus rouge que la muqueuse normale. Il s'agit d'une *réaction inflammatoire* du tissu. Lorsque l'infiltration par les œufs devient plus abondante, il se forme des granulomes qui en se développant, deviennent des tumeurs polypeuses.

Les lésions ulcéreuses sont le plus souvent associées aux lésions hyperplasiques. Sous l'influence de l'irritation mécanique et toxique causée par les œufs, il se produit une prolifération du tissu conjonctif, laquelle aboutit à la formation d'un tissu scléreux. Les glandes de Lieberkuhn enserrées par des travées fibreuses deviennent bientôt le siège des phénomènes d'involution dégénérative qui amènent leur complète destruction et la formation des ulcères.

Le processus hyperplasique porte sur les tissus de la muqueuse et détermine la production d'adénomes glandulaires. Macroscopiquement, on observe des polypes irrégulièrement sphériques, de la grosseur d'un pois ou d'une noisette, parfois même plus volumineux au point que dans certains cas on peut les sentir à travers la paroi abdominale.

Dans les coupes histologiques on constate que le tissu conjonctivo-vasculaire a acquis un développement excessif. Les travées connectives, plus épaisses, plus serrées, dirigées dans tous les sens, délimitent des espaces étroits occupés pour la plupart par des œufs de *Schistosomum*.

Les glandes de Lieberkuhn subissent d'abord des modifications dans leur forme et leur volume, puis s'hyperplasient et présentent des diverticules multiples. Les phénomènes de karyokinèse qui, déjà normalement y sont très actifs deviennent plus marqués.

Quant aux lésions des autres organes, il faut noter que le *Sch. mansoni* exerce électivement son action pathogène sur le gros intestin, il n'attaque jamais un autre appareil et laisse constamment la vessie indemne, alors que *Sch. haematobium* ne respecte pas toujours le rectum.

Cependant dans la bilharziose intestinale beaucoup plus souvent que dans la vésicale, des femelles peuvent s'égarer et pondre dans divers organes (foie, poumon, mésentère, myocarde). Les œufs déposés dans la veine porte peuvent se fixer dans les capillaires veineux, il en résulte l'irritation et l'hypertrophie du tissu interstitiel sous forme de foyers isolés qui renferment des œufs. On peut observer des lésions de stéatose centrolobulaire et de la cirrhose insulaire (LETULLE).

ASSOCIATION DES LÉSIONS PARASITAIRES AVEC LE CANCER.

1^o On observe surtout l'adénome bilharzien qui constitue un exemple typique des adénomes d'origine parasitaire. Malgré leur hypertrophie et leur prolifération les cellules épithéliales cylindriques, tuméfiées, allongées, continuent à se disposer en une rangée unique et n'envahissent pas entièrement la cavité glandulaire. LETULLE qui les a étudiées n'a jamais observé de cellules épithéliales infiltrées dans le tissu conjonctivo-vasculaire hypertrophié. Les adénomes bilharziens restent constamment bénins, on sait, au contraire, avec quelle *facilité les adénomes du gros intestin du type familial ou héréditaire se transforment en cancer*.

Ainsi, dit LETULLE, « l'hypertrophie adénomateuse tumorale au sens absolu du mot, qui entraîne loin de leur forme ancestrale et loin de leur volume les glandes de Lieberkuhn ne les conduit pas au cancer ».

2^o On a rarement signalé la transformation des lésions intestinales de bilharziose en néoplasmes malins. KARTULIS en a rapporté un seul cas ; FERGUSON en trois ans, passés en Egypte n'en a vu que 9 cas. Bien que la population de l'Egypte soit largement infestée par la bilharziose intestinale, les cas de cancer rectal y sont rares. DOLBEY et MORO sur un total de 671 cas de cancer, ont relevé seulement 7 cas de cancer du rectum (1%) et HOFFMANN en signale un cas sur 110 (1,10%). ROMAN et BURKES (1926) ont observé chez une femme originaire de Porto-

Riche un adéno-épithélioma colloïde d'origine probablement bilharzienne.

3^o De même l'association des lésions bilharziennes avec le cancer du foie est rare. MOUCHET et FRONVILLE en ont décrit un cas, PIRIE au Transvaal, a observé la coexistence des deux maladies dans 10 cas. D'après cet auteur les lésions hépatiques produites par *Sch. mansoni* seraient le point de départ de l'épithélioma primitif du même organe, si fréquent dans ce pays alors qu'il est très rare chez les Européens. DOLBEY et MORO, au Caire, ont également observé la fréquence relative de l'épithélioma du foie (10 cas sur 71 cancers, soit 1,5 %) dans la population où l'infestation par le bilharziose intestinale est la plus répandue. Mais, d'autre part il ne faut pas oublier que la prédisposition aux lésions hépatiques et par conséquent au cancer, peut résulter d'autres maladies parasitaires ou d'infections chroniques (alcool, etc...). D'après BRUMPT, en ce qui concerne l'étiologie du cancer primitif du foie dans les pays à bilharziose, les documents divers fournis jusqu'à ce jour sont trop insuffisants au point de vue numérique pour permettre d'avoir une opinion déterminée.

En somme, il paraît acquis que le *Sch. mansoni* produit dans le foie des lésions de cirrhose qui, comme celles d'autres origines, peuvent favoriser le développement du cancer primitif du foie, mais leur rôle pathogénique direct n'est pas encore suffisamment illustré par les faits. Dans l'intestin, on observe une prolifération épithéliale et conjonctive très abondante due au même parasite mais les tumeurs intestinales ne paraissent pas fréquentes dans les pays où cette maladie est endémique. De plus, si on compare l'évolution des diverses variétés de polypose on constate que la variété familiale ou héréditaire (*intestin non infesté*) se transforme souvent en cancer, alors que celle de la bilharziose reste ordinairement bénigne. En résumé, les lésions intestinales de *Sch. haematobium*, contrairement à celles de la bilharziose vésicale qui conduisent souvent au cancer, nous révèlent à côté de la lésion pré-cancéreuse, un facteur d'immunité ou d'inhibition. La nature de cette inhibition de l'effet cancérigène est obscure, elle ne dépend probablement pas de l'espèce du parasite, mais du caractère de l'épithélium intestinal, de sa réaction à l'irritation, de la durée de la réaction inflammatoire dans le tissu conjonctif, etc...

SCHISTOSOMA JAPONICUM

Hôte intermédiaire : un mollusque : *Katayama nosophora*.

Hôte définitif : homme, chat, cheval, porc, chèvre, singe et animaux de laboratoire (lapin, cobaye, rat, souris). Infestation par la voie cutanée.

Répartition géographique. — Japon, Formose, Chine.

Rôle pathogène : Les vers habitent les veines et les artères. La distribution des œufs dans les organes varie d'après la localisation du parasite. Les organes le plus souvent atteints sont : le foie, l'intestin, le péritoine.

Dans le foie, on trouve des flots cirrhotiques ou des bandes de sclérose, sortes de travées minces et irrégulières rayonnant autour des espaces-portes. On y note aussi des lésions de péri-hépatite. Quant au parenchyme hépatique, il présente des altérations d'hyperplasie nodulaire, d'hépatite parenchymateuse diffuse, associée ou non à la stéatose.

La sous-muqueuse intestinale est bourrée d'œufs. En général, il se produit un épaississement de toutes les parois du gros intestin souvent sur toute sa longueur. On observe aussi parfois des papillomes de petites dimensions.

Le péritoine présente des signes d'inflammation chronique, le feuillet pariétal et le feuillet viscéral sont parsemés de nodules grisâtres, indurés renfermant des œufs de trématodes en grand nombre. Le grand épiploon, le mésentère, le mésocolon, sont infiltrés, épaissis.

ASSOCIATION DES LÉSIONS PARASITAIRES AVEC LES NÉOPLASMES.

KANAMORI a observé un fibro-adénome du rectum chez un malade atteint de bilharziose japonaise. KAZAMA a trouvé quelques cas de l'association de cette maladie avec le cancer intestinal. D'après cet auteur le cancer primitif du foie est relativement plus fréquent dans les régions infestées par les Schistosomes. YAMAGIWA et WATANABE ont émis des conclusions analogues. Toutefois, comme dans le cas de *Sch. mansoni*, il est encore difficile d'établir un rapport rigoureux entre les deux états. Notre critique sur ce point restera incomplète, les mémoires des auteurs japonais ne nous étant pas accessibles mais simplement connus par de courtes analyses.



FIG. 16, *Empruntée à Sorour.*— *Epithélioma glandulaire du rectum.*

A gauche (3 traits) formations épithéliomateuses à caractère glandulaire. A droite et en haut (2 traits) œufs calcifiés.

BIBLIOGRAPHIE

TRÉMATODES (DISTOMES)

- ASKANAZY (M.). — Ueber Infektion des Menschen mit *Distomum felineum* in Ost Preussen und ihren Zusammenhang mit Leberkrebs. *Zbl. f. Bakter.*, 28, 491 (1900).
- *Verh. dtsch. path. Ges.*, 3, 72, 1900.
- *D. Med. Woch.*, 1904, XXX, 699.
- *Distomum felineum. Journ. of tropical medicine*, VII, p. 245, 1904.
- AULIC. — *Zentralorg. f. d. ges. Chir.*, 1909, 37, H. 12, 5.
- BENTHAM. — Human intestinal protozoal and helminthic infections observed in Malta. *Parasitology*, 12, 72, 1920.
- BLANCHARD (R.). — *Zoologie médicale*, 1890.
- *Arch. Parasit.*, 1901, IV, p. 587.
- BLANCHOT (Fr.). — Le *Distomum hepaticum* chez l'homme. Travail de l'Institut pathologique de Lausanne, 1909.
- BRAUN (M.). — Ueber ein für den Menschen neues *Distomum* aus der Leber. *Centralbl. f. Bakt.*, t. 15.
- CIUREA. — *Bulletin de la Section scientifique de l'Académie Roumaine*, n° 7, février 1914.
- COHRS (Paul). — *Paragonimus Westermani* et épithélioma pavimenteux primitif du poumon coïncidant avec des nodules d'origine parasitaire par le galoneus perniciosus dans l'intestin grêle du tigre. *Ziegler's Beiträge*, 1928, n° 1, p. III.
- FAUST (E. C.) and KHAW (O. K.) (1927). — Studies on *Clonorchis sinensis* (Cobbold). *Amer. J. Hyg. Baltimore. Monographie Series*, n° 8, 284 p., 14 pls., 32 text-figs.
- FELDMANN. — Cancer primitif du foie chez les animaux domestiques. *Amer. Journ. of Pathol.*, 1927, t. IV.
- FEUVRIER-LAFORET. — Thèse Paris, 1907.
- FINKELSTEIN (B. K.). — Ueber die Rolle der Parasiten beiden Erkrankungen der Gallenwege. *Novyf. chirurgieskij Archiv.*, 1924, n° 18 bis, 21 (en russe).
- FISCHER. — Leberzirrhose. *R. China Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, 1919, t. 23.
- FLORENCE (Al.). — De la Distomiase chez l'homme et les animaux. Thèse Strasbourg, 1866.
- FLURY (E.) et LEEB (Franz). — *Zur Chemie und Toxikologie der Distomen.* *Klin. Wochenschr.*, 1926, p. 2054.
- FRITZ (Paul). — *Med. Klinik.*, 23, h. 22, S. 829, 1927.
- GORDON (Ward. R.). — Hepatico distomiasis (Sheeprot) in man. *British medical journal*, 22 april 1911, p. 931.

- GUIART. — Distomatose. *Nouveau traité de Médecine*, f. 5, 292.
- HOOGLAND (H. J. M.). — *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1929, XXIX, 3.
- HEIM (Fr.). — *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1928, t. 26, p. 418. — Sarkombildung bei der Ratte durch *Cysticercus fasciolaris*.
- JONG (de). — Le ver trematoden en kanker, *Tijdschr. v. Vergelijk Geneesk.*, 1921, t. 6, p. 1.
- KABESHIMA. — Ein Fall von primärem Gallengangskrebs in der Leber mit zahlreichen Leberdistomen Gann, 1927.
- KATSURADA. — *Ziegler's Beitr.*, t. 28, p. 506.
- KORENTSCHEWSKY (W. G.). — Ein Fall von Lebererkrankung am sibirischen Distomum. *Russki Wratsch.*, 1905, n° 35.
- LÉGER (M. A.). — Les distomatoses hépatiques chez les indigènes du Tonkin et de l'Annam. Thèse de Bordeaux, 1910.
- LUO YI-CHUEN. — Contribution à l'étude des réactions néoplasiques provoquées par les Douves du foie, principalement par *Fasciola Hepatica*. Thèse Lyon, 1930.
- MASSIA et MORENAS. — *Ann. de Parasit.*, 1930, t. VIII, p. 165. Fibroadénome biliaire à type précancéreux dans un foie de mouton douvé.
- MAXMELL. — Cancer among Chinese. *Chin. Med. Journ.*, 1928, p. 69-80.
- MEBIUS. — Clonorchis hepatis cirrhosis parasitaria, etc. *Virch. Arch.*, 1921, t. 233.
- MINAMI-SEIGO et TAKASHI SATO. — Hautgeschwülste durch Lungendistoma (*Paragonimus West.*). *Arbeit. med. Univers. Okayama*, t. II, 1930 (en japonais).
- MUTO (M.). — Recherches sur les feces des chiens et chats qui se trouvent dans la région où sévit la maladie à *Clonorchis sinensis* et relations existant entre le *Clonorchis* et les rats. *Tokyo Iji Shinshi*, n° 2188, 1920, p. 1443-1452 (en japonais).
- NAUCK, ERNST (G.) und BACKIANG LIANG. — *Arch. f. Schiffs-u. Tropenk.*, 1928, 32, n° 3. S. I.
- NEWHAM. — The pathology of clonorchis infection of the pancréas. *J. of Trop. Med.*, 1925, p. 437.
- OLDT. — Clonorchis a health menace ? *China Med. Journ.*, 1927, t. 41, p. 185.
- PETIT. — *Rev. Méd. Vét.*, 1902, p. 743.
- PETIT et BASSET. — *Bull. Soc. Anat. de Paris*, 1904.
- PETROFF (A. M.). — Zur pathologischen Anatomie der Distomatose des Menschen und der Haustiere. *Charkower Sammlung von Arbeiten*, 1912.
- PETROFF (N. N.). — Vestnik chirurgii i pograniennykh oblastej 1924, Nr 10/II, S. 126. Ueber die Aetiologie der Geschwülste.
- PORTER et PIRIE. — Clonorchis sinensis, the human liver fluke etc. *Med. Jl. of south Africa*, 1922, t. 17, p. 240.
- RINDFLEISCH. — *Ztschr. f. klin. Med.*, 69, I, 191.
- *Med. Woch.*, 1904, t. XXX, p. 1-8.

- ROMANOW (F.-J.). — Resultate der an der Tomsker Universität, 1890-1900 ausgeführten pathologisch-anatomischen Sektionen. *Nachrichten der Tomsker Universität*, 1901.
- ROMANOW (F. J.). — Ueber das sibirische Distomum Prof. K. N. Winogradows (*Distomum felineum* Riv) nach den Befunden der an der Tomsker Universität, 1892-1906, vorgenommenen pathologisch-anatomischen Sektionen. *Russki Wratsch*, Bd 6, Nr 39 u. 40, 1907.
- RÜDITZKY (M. G.). — *Russkaja Klinika*, 1927; Nr 35, S 382.
- *Laboratornaja praktika*, 1926, Nr 7.
- Entstehung des Leber-und Pankreaskrebses. *Ztschr. f. Krebsforschung*, 1928, t. 27.
- RUFANOW. — Pankreatitiden im Zusammenhang mit den Entzündungsprozessen der Gallengänge und der Gallenblase (*Ausg. h. M. E. U.*), 1925 (en russe).
- SCHULMANN (E. S.). — Ueber die Fauna der parasitären Würmer der fleischfressenden Haustiere. Moskau, 1927; Sonderabdruck.
- SKRJABIN (K. J.) u. SCHULZ (R. Ed.). — Die von Trematodosen hervorgebrachten Helminthodosen der Leber, 1926.
- Die Trematodosen der menschlichen Leber, 1928.
- SOKOLOW. — Zur Lehre von den Leberadenomen und den multiplen Adenomen der Gallengänge. *Russ. Arch. Path.*, 1897.
- SSAVINYCH (A.). — *Novaja chirurgica Archiv.*, 1927, Nr 47, S 241 (russisch).
- SSEMENOW (G.). — *Medicinskaja mysl' Usbekistana*, 1927, Nr 2.
- Und KOGAN (D.). — *Ibidem*.
- SKRIABIN und SCHULZ. — Trematodosen der Leber beim Menschen Moskau 1928.
- TAUFLIEB. — Distomatose. a *Fasciola hepatica* chez l'homme et chez l'animal. Thèse Lyon, 1916.
- WINOGRADOW (K. N.). — Ueber eine neue Distomumspezies (*Distomum sibiricum*) in der menschlichen Leber. *Arbeiten der Tomsker Naturforschergesellschaft* Bd. 3, S. 138, 1892.
- Zwei Fälle von sibirischem Distomum (*D. Sibiricum*) in der menschlichen Leber, Bd. 3, S. 153, 1892.
- Ueber Parasitenwürmer im menschlichen Körper. Nach den pathologisch-anatomischen Sektionsbefunden der Tomsker Universität, 1893.

SCHISTOSOMES (BILHARZIES)

- ALBARRAN et BERNARD. — Tumeur épithéliale due à la bilharzia. *Arch. Med. exp.*, 1897, p. 1696.
- BELLELI. — Fibroadénome du rectum produit par *Distomum haemat.* *Progrès médical*, 1885, p. 54.
- BOWLBY. — *Bilharzia Lancet*, 1889, p. 786.

- BRUMPT (E.). — Bilharzies et Cancer. *Ann. de Parasit.*, 1930, VIII, p. 75.
— La ponte des Schistosomes. *Ann. de Parasit.*, 1930, VIII, p. 263.
- CAWSTON. — Prophylaxia in bilharziose. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1917, p. 49.
- COUTELEN. — Etude sur les tumeurs vésicales dans la schistosomiase.
Lutte contre le cancer, juillet-septembre 1929.
- CUEKON. — Thèse Paris, 1881.
- DAMASCHINE. — *Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1802.
- DEW (H. R.). — *J. of Path. and Bact.*, 1924, p. 487.
- DOLBEY (R. V.) et FAH. — *Lancet*, 1924, p. 487.
- DOLBEY (R. V.) et MOORO (A. W.). — The incidence of cancer in Egypt.
Lancet, 1924, p. 587.
- ENDO (T.). — *Gann.*, N 2, 1908.
- FERGUSSON. — Associated Bilharziosis and primary malignant disease of the urinary bladder. *Journ. Path. a. Bact.*, 1911, 16, p. 76.
- FUJINAMI (A.), TSUCHIYA (I.) et MIYAGAMA (Y.). — Bilharziose japonaise.
Nisshin Igaka, 1916, VI.
- FUKUSTIMA (N.). — *Nippon Gekagakai Zawn.*, 1914.
- GOEBEL. — Ueber die bei Bilharziakrankheit vorkommenden Blasentumoren. *Ztschr. f. Krebsforsch.*, III, 1915, p. 369.
- HARRISON (R.). — Specimen of Bilharzies affecting the urinary organ.
Lancet, II, 1889, p. 163.
- HOFFMANN. — *Journal of Cancer Research*, 1926. *Amer. Assoc. Cancer.*
- ICHIKAWA (Koi). — Analyse dans *Trop. Veter. Bull.*, XII, 1929.
- KARTULIS. — Weitere Beiträge zur pathol. Anatomie der Bilharzia. *Arch. für path. Anat.*, CLII, 1898, p. 475.
- KAZAMA. — Cancer intestinal et œufs de parasites. *Gann.*, 1914, II, p. 341.
— Carcinome intestinal dans la bilharziose japonaise. *Gann.*, 1921, XV.
- LETULLE. — La bilharziose intestinale. *Ann. de Parasit.*, 1925, IX, 425.
- MARTINEZ. — *New-Orléans Med. Journ.*, 1916, p. 252.
- MILTON. — *Journ. Trop. Med.*, 1902, V, 165.
- MOUCHET et FRONVILLE. — Bilharziose et tumeurs. *Bull. Soc. de Path. Exot.*, 1918, XI, p. 710.
- PIRIE (J. H.). — Hepatic carcinoma and its frequent association with schistosomiasis. *Med. Journ. South Afr.*, 192, XVII.
- ROMAN et BURKE. — *Amer. Journ. Pathol.*, 1926, p. 539.
- SINDERSON et MILLS. — Papillome du rectum. *Brit. Med. Journ.* 1923, p. 698.
- SAFFRO. — Thèse Paris, 1914.
- SHARP. — Schistosomiasis. Londres (Bâle), 1925. Monographie.
- SONSINO. — *Ann. Gen. Med.*, 1876, t. XXVII.
- SOROUR (M. F.). — Contribution à l'étude des tumeurs irritatives bénignes et malignes produites par les Bilharzies. *Ann. Parasit.*, 1929, VII, p. 381.
- Second article. *Ibid.* Statistique, 1930, p. 610-614.

- SYMMERS. — I Congr. Egypt. de Méd. Le Caire, 1902.
- VIRCHOW (R.). — Med. Erinnerungen von einer Reise nach Aegypten. *Arch. f. path. An.*, 1888.
- WATANABE. — Cancer primitif et présence simultanée de Schistosoma japon. et Dist. hép. Gann, 1912, VI.
- YAMAGIWA. — Zur Kenntnis des primären Leberkarzinoms. *Virchows Arch.*, 106, 1911, p. 437.
- ZANKAROL. — *Bull. Soc. Med. Trop.* Paris, 1882.
- *Soc. Med. Trop.* Paris, 1882.
-

CHAPITRE III

CESTODES

Genre *Echinococcus*.

TÆNIA ECHINOCOCCUS

Synonyme : *Echinococcus granulosus*.

Existe à l'état adulte dans l'intestin du chien et sous la forme larvaire (echinocoque) chez le chien, le chat, le mouton, la chèvre, le bœuf, le cheval, l'âne, le lapin domestique, la souris, plusieurs carnivores et ruminants, enfin chez le singe, l'homme et particulièrement chez le porc. Les organes principalement atteints sont le foie, la rate, les poumons, le cerveau.

Au cours de la croissance larvaire le tissu conjonctif de l'organe envahi développe à la périphérie de la membrane du parasite une capsule issue de la réaction inflammatoire et appelée membrane *organique*, le kyste hydatique peut atteindre le volume d'une tête d'homme. Les accidents qu'il détermine sont les uns d'origine mécanique, les autres dus à la toxicité du liquide. La localisation hépatique qui nous intéresse seule ici pour les tumeurs auxquelles elle est parfois associée, peut rester silencieuse pendant des années. Le kyste peut d'ailleurs guérir spontanément après résorption du liquide ou son évacuation dans l'intestin par les voies biliaires. La membrane cuticulaire, peut persister indéfiniment et se calcifier. Selon OSTERTAG, 50 % des personnes parasitées par l'Echinocoque meurent dans les 5 ans. Mais les statistiques modernes sont moins défavorables. Dans les lésions hépatiques la notion fondamentale pour notre étude et que nous devons souligner est *la régénération parfois extraordinaire* du parenchyme hépatique. Dans un organe en majeure partie détruit par la sclérose cicatricielle et la compression, la partie restante même réduite au tiers ou au cinquième de son volume normal peut tripler et même quadrupler en masse. La travée hépatique joue

dans ce processus un rôle prédominant, mais la néoformation des canaux biliaires paraît également démontrée.

En ce qui concerne le rôle cancérigène du kyste hydatique, il est toujours discuté et il nous paraît préférable, au lieu de développer sur ce point des considérations théoriques de pathologie ou de biologie générales, d'envisager seulement les faits eux-mêmes en classant en plusieurs groupes de valeur inégale les cas d'association de l'Echinocoque avec une tumeur. L'index ci-dessous complète le tableau donné par DEVÉ.

ASSOCIATION DE L'ECHINOCOQUE AVEC LE CANCER

I. EPITHÉLIOMA PRIMITIF.

a) *Cas cliniques sans autopsie.*

1^o Kyste échinococcique trouvé à l'opération ; trois ans plus tard, cancer (HIRSCH-TRENDELENBURG).

2^o Petit kyste hydatique associé à un énorme cancer, trouvé à l'opération (RIBERA Y SANS 1905).

3^o Kyste hydatique opéré. 14 ans plus tard, cancer du foie au siège du kyste (MAGNUSSON, 1912).

4^o Kyste hydatique opéré. 10 ans plus tard cancer du foie (MAGNUSSON, 1912).

b) *Cas prouvés par l'autopsie.*

1^o Kyste hydatique du foie ponctionné, coexistant avec les multiples nodules hépatiques sous-péritonéaux de nature cancéreuse (LONGUET, 1874).

2^o Cancer coexistant avec un énorme kyste hydatique (DUGUET, 1879).

3^o Deux kystes hydatiques du foie avec un cancer (DUJARDIN-BEAUMETZ, 1880).

4^o Kyste hydatique associé avec un cancer du foie (FLORENT, 1886).

5^o Cancer nodulaire primitif du foie chez un tuberculeux cavitairé associé avec un kyste calcifié du foie (DUPRÉ et DEVAUX, 1900).

6^o *Volumineux cancer primitif.* Kyste hydatique de la grosseur d'une tête fœtale, en dehors de lui (ALLEN, 1889).

7° Deux kystes hydatique dans la partie postérieure du foie et cancer affleurant au bord antérieur (ALLEN).

8° Cancer cylindro-cellulaire à sécrétion muqueuse ou colloïde développé dans la capsule entourant un kyste du volume du poing (GRAWITZ, 1901 in Ziegler).

9° Deux kystes hydatiques du foie associés à des nodules, les uns adénomateux, les autres cancéreux (BAMBERG, 1901).

10° Foie cirrhotique avec deux kystes en voie de calcification. Adéno-carcinome primitif, en outre du sarcome fuso-cellulaire apparemment métastatique (issu du rein) (NECKER, 1905). Cas douteux.

11° Kyste hydatique du foie entouré par un épithélioma des voies biliaires de type cylindrique typique. Dans les cavités il y avait de la bile (DIBBELT, 1903).

12° Kyste hydatique associé avec un épithélioma du foie. A une certaine distance du kyste la lobulation caractéristique avait disparu, les zones atrophiques alternaient avec les amas de cellules polymorphes à disposition régulière (LOEHLEIN, 1907). Métastases pulmonaires.

13° *Modena* : Cancer à la périphérie d'un vieux kyste, 1915.

14° Homme 77 ans. Cancer massif du lobe droit du foie autour d'un vieux kyste calcifié. Cancer médullaire du pancréas (par invasion probablement) métastases dans les ganglions juxta-hépatiques et péripancréatiques. Foie parsemé de petits nodules secondaires. Cirrhose hépatique. Histologiquement épithéliome des voies biliaires (ZIEGLER, 1927. cas I, fig. 17).

15° Femme 67 ans, opérée plusieurs fois pour echinococcose des poumons. A l'autopsie kyste calcifié ; à la paroi postérieure adhère la vésicule biliaire. Celle-ci contient un calcul de 2 cm. de diamètre et sa paroi est le siège d'un cancer solide infiltrant le foie et la muqueuse duodénale. Autre vésicule à echinocoque dans l'ovaire et l'utérus. Histologiquement cancer infiltrant issu plutôt de la vésicule biliaire que des canaux (cas II de ZIEGLER) plutôt douteux.

Sur ces 14 observations, on peut faire des réserves à propos des cas I, 10 et 14.

II. EPITHÉLIOMA SECONDAIRE LOCALISÉ DANS LE VOISINAGE DU KYSTE.

1° Cancer primitif de l'estomac avec cancer secondaire du foie (GRAUX, 1874).

2° Cancer primitif de l'estomac. Kyste hydatique grand comme une mandarine, associé au cancer secondaire du foie (REGNAULT, 1887).

3° Cancer primitif du pancréas. Cancer près de la membrane adventice d'un kyste (ALLEN, 1889).

4° Tumeur primitive des capsules surrénales. Secondaire associée avec deux kystes dans le foie (KOHN, 1897).

5° Cancer primitif de l'estomac. Kyste hydatique du foie ponctionné 20 ans auparavant, associé au cancer secondaire (DELBET).

6° Cancer pylorique primitif. Cancer primitif de la vésicule biliaire près du kyste hydatique (ROLLESTON, 1912).

III. SARCOME ASSOCIÉ A L'ECHINOQUE.

1° Kyste hydatique calcifié du foie avec sarcome qui se développait en partant de la membrane adventice du kyste (HABRAN, 1868).

2° Sarcome fusiforme secondaire du rein, associé à deux kystes et à l'épithéliome du foie (NECKER, 1905).

3° Sarcome du foie, rein, pancréas, rate. Kyste hydatique du foie (RUSSEL, 1907).

4° Kyste hydatique ancien avec un sarcome développé en partant de la membrane adventice (BINDO DE VECCHI, 1908).

5° Cas de COSTANTINI, 1910 (cité par FABRIS) pas de détails.

6° FABRIS, 1930. Masse dure, grisâtre occupant le lobe droit du foie au contact d'un vieux kyste, envahissant le diaphragme et le poumon droit. Métast. viscérales et périostiques.

Histologie. Physionomie spéciale, cordons épithéliiformes et zones mucoïdes. Diagnostic de l'auteur : Endothéliome du péritoine.

7° ZIMMERMANN, 1931, H. 61 ans. Lymphosarcomatose généralisée. Rapport étiologique douteux.

8° DRABBLE (*Austral. Veterinary Journal*, déc. 1928) signale un bœuf âgé de 4 ans ayant de volumineuses tumeurs dépassant 20 cm. de diamètre. Le foie était criblé de Kystes à Echinococcus du volume d'un pois à celui d'un œuf, les uns en extension et les autres en dégénérescence et plusieurs inclus dans la tumeur. Sarcome globo-cellulaire de grande malignité.

IV. CAS INCERTAINS.

1° Sarcome issu du pancréas avec présence de kyste de nature peu précisée (BRIGGS, 1890).

2° Epithélioma du foie associé à un kyste calcifié (SAINT-THOMAS, Hospital reports, 1900).

3° Deux kystes echinococciques sur le bord du foie très hypertrophié dans le voisinage immédiat des kystes. Hyperplasie du tissu conjonctif, canaux biliaires néoformés, etc... (Collection VIRCHOW, d'après ZIEGLER).

4° Homme. Intervention pour cancer de l'estomac. On trouve en outre dans le lobe gauche du foie un kyste entouré d'un cancer massif. Pas d'Ex. histologique (cas III de ZIEGLER).

Il résulte de ce tableau synoptique que le nombre des cas d'épithélioma primitif vérifiés par l'autopsie et un examen histologique ultérieur ne dépasse pas 15 parmi lesquels 3 appellent des réserves. Les cas dont l'examen histologique est détaillé *paraissent bien correspondre à l'épithéliome des voies biliaires. Ce fait important semble avoir échappé à DEVÉ* qui, probablement trompé par les étiquettes variables des observations (épithéliome cylindrique, adéno-carcinome hépatique, adéno-carcinome d'origine biliaire) souligne à tort le polymorphisme histologique des lésions.

Ici, en effet, comme dans les cancers du chat par *Opisthorchis*, la « sortie » à peu près exclusive de l'épithéliome des voies biliaires (très rare comme on le sait) et l'absence du cancer banal de la travée hépatique suffisent à montrer qu'il y a un rapport étiologique spécial (1), DEVÉ n'est donc pas fondé à écrire « qu'il s'agit de la simple coïncidence d'un cancer du foie et qu'on pourrait presque s'étonner que la coïncidence en question n'ait pas été plus souvent rencontrée ».

Nous reconnaissons volontiers avec DEVE que ce nombre de tumeurs primitives est trop faible — surtout par rapport aux tumeurs secondaires — pour permettre de considérer comme définitivement démontré le rôle cancérigène du kyste hydatique, mais cet auteur élimine, selon nous, trop d'observations et n'en retient que 4 comme indiscutables : celles de HABRAN, GRAWITZ, ZIEGLER et BINDO, celle-ci étant d'ailleurs un sarcome ; et il écrit :

« Si la relation pathogénique du cancer avec la lésion parasitaire doit être admise, un chiffre aussi infime ne peut manquer de surprendre quand on

(1) Les observations nouvelles devront s'attacher spécialement à préciser l'origine biliaire de la néoformation et des stades précancéreux. Cette origine est de prime abord assez inattendue car le kyste hydatique n'intéresse pas les voies biliaires elles-mêmes. Les données expérimentales récentes des gynécologues de Gand DAELS et BILTRIS (*Bull. Assoc. fr. cancer*, 1931) sur la production expérimentale du cancer hépatique biliaire par les Rayons X ou le Radium (Cobaye et rat) établissent déjà que la réaction élective des canaux biliaires à une action cancérigène n'est pas nécessairement due à une irritation locale prolongée à leur intérieur.

songe aux milliers d'observations de kystes hydatiques relatées dans la littérature médicale de tous pays. Et l'on se prend à faire *in petto* cette réflexion : Si l'hydatide provoquait réellement le cancer, cela ne se saurait-il pas depuis qu'il y a des kystes hydatiques et des médecins, des anatomo-pathologistes et des chirurgiens, et qui observaient ? Car on a affaire à des lésions qui se voient à l'œil nu. Et que dire de l'absence de tout fait de cet ordre signalé, jusqu'ici, à notre connaissance en pathologie vétérinaire car chez les animaux ne manquent certes pas les « echinocoques » du foie (pour ne parler que de cet organe) ni les lésions d'atrophie hépatique scléreuse avec néoformation de canalicules biliaires, ni l'hyperplasie compensatrice, que nous allons voir invoquées par les auteurs comme explication pathogénique du cancer du kyste hydatique. Qu'on n'allègue pas le jeune âge relatif des animaux sacrifiés, car vaches, brebis, chameaux, aux foies « semblables à un panier d'œufs », selon l'expression imagée d'un boucher interrogé par nous à Kairouan, ne sont abattus qu'à un âge relativement avancé, qui permettrait largement le développement de quelque néoplasme. »

Nous ne méconnaissons pas l'intérêt que présente l'absence jusqu'ici complète de cas vétérinaires. En effet, la rareté des cas humains pouvait, à la rigueur, être *rapportée dans une certaine mesure* au fait que les opérations chirurgicales de plus en plus précoces soustraient les malades assez rapidement à l'action cancérigène ; or cette raison ne peut plus être invoquée lorsqu'il s'agit d'animaux abattus à un âge avancé. Toutefois, l'argument tiré de *l'absence de tumeurs dans les divers organes (poumons, reins, etc...) ou chez d'autres animaux envahis fréquemment par l'échinocoque* n'a plus l'importance qu'il veut bien lui attribuer. Dans ces 20 dernières années, la pathologie expérimentale et comparée des tumeurs a bien établi que la plupart des agents pathogènes ont chacun leur *terrain sensible, variable suivant les animaux*. On sait par exemple, que des animaux fortement infestés par les parasites, comme le mouton et le porc, sont peu prédisposés au cancer. Chez le porc en particulier, on n'observe guère qu'une variété spéciale de tumeur, celle du blastème métanéphrique du rein (représentant la plupart des cas d'épithéliome des diverses statistiques) ; de même nous avons vu que les chats, bien que plus souvent infestés que l'homme par l'*Opisthorchis felinus*, ne développent le cancer correspondant que plus rarement.

D'une façon générale on peut considérer que l'épithélium des voies biliaires chez l'homme, *est un terrain plus favorable que chez d'autres mammifères* à l'action cancérigène des parasites hépatiques et on pourrait supposer provisoirement que la réaction à ces mêmes parasites (par ex. kyste hydatique) des autres tissus ou des autres organes est trop

intense ou au contraire trop atténuée pour développer les lésions précancéreuses.

De même un des autres arguments invoqués par DEVÉ nous paraît discutable : Il note que la variété spéciale d'échinococcose alvéolaire du foie coïncide exceptionnellement avec le cancer. Il n'en existe, en effet, qu'un seul cas récemment signalé par DARDEL (sur lequel nous ne donnons d'ailleurs aucun détail, la publication de cet auteur n'ayant pu être consultée). DEVÉ remarque

« qu'on aurait pu s'attendre *a priori* à voir cette lésion parasitaire provoquer la métaplasie cancéreuse du viscère intéressé étant donné la malignité du parasite, sa haute toxicité locale, son absence d'enkystement, son infiltration traçante dans l'intimité des tissus, jointes à la chronicité de la lésion, à la très longue durée de son évolution et à l'âge relativement avancé des individus atteints. »

Or, cette opinion qui eût été très acceptable, il y a une dizaine d'années ne l'est plus dans l'état actuel de la pathologie générale et expérimentale des tumeurs, car on a précisément établi (cancer du goudron et ses dérivés, cancer de l'arsenic, etc...) *la nécessité des actions ou doses faibles longtemps prolongées, les réactions trop intenses n'étant jamais cancérogènes.*

DEVÉ invoque d'autre part, et ici avec plus de raison, la *rareté des hyperplasies adénomateuses* (adenomartig) des voies biliaires que CHRISTELLER déclare au contraire, fréquentes au contact des kystes hydatiques :

« Jamais, dit-il, il ne nous a été donné d'observer dans les canaux biliaires voisins du kyste ou même inclus dans l'adventice kystique des productions adénomateuses rappelant celles qui se rencontrent par exemple dans les distomatoses hépato-biliaires et qui peuvent être le point de départ du cancer. En revanche, ce qui est d'observation très commune dans l'échinococcose hépatique, tant vétérinaire qu'humaine, surtout dans les régions superficielles du viscère atrophié par l'expansion du parasite ou par la rétention biliaire, c'est la constatation de nombreux néo-canalicules biliaires provenant de la transformation régressive des trabécules hépatiques. »

Une autre objection dont la valeur est indiscutable est tirée de l'absence jusqu'ici complète de processus néoplasiques dans les diverses études expérimentales :

« Au cours de l'étude de l'échinococcose que nous avons poursuivie, dit DEVÉ, sous tous les modes, chez les animaux les plus divers (de la grenouille



FIG. 17, *Empruntée au Mémoire de Ziegler.* — Section du foie montrant en haut un kyste hydatique. Cas I. — H. 77 ans.

Au milieu (zone blanchâtre) l'épithélioma ; en bas le tissu hépatique cirrhotique.



FIG. 19, *Empruntée à Bullock et Curtis.* — Tumeur sous cutanée de l'aine chez un rat mort à l'âge de 370 jours.

L'animal avait reçu à l'âge de 40 jours une greffe sous-cutanée bilatérale de tissu hépatique contenant des larves du douzième jour. La tumeur du côté droit atteignait comme dimensions 6,5 — 5,7 — 3 cm. Elle a été en partie excisée pour montrer la cavité centrale et le parasite. Du côté gauche il existait seulement un kyste à paroi épaissie avec parasite vivant de 36 cm. de long mais sans transformation sarcomateuse. D'autre part, le foie renfermait 52 petits kystes parasitaires sans tumeur qui provenaient de l'ingestion expérimentale d'œufs de *Tœnia* chez l'animal à l'âge de 34 jours. Histologiquement sarcome du type polymorphe.

juqu'au singe) et dans tous les tissus possibles, depuis maintenant 30 ans — et un certain nombre de nos expériences ont été poursuivies plusieurs années, jusqu'à 4 ans et 4 ans et demi chez le lapin — nous n'avons pas le souvenir d'avoir observé une lésion qui put être interprétée comme constituant l'ébauche d'une néoplasie conjonctive ou épithéliale, même bénigne, apparue au contact ou dans l'ambiance du parasite. »

En résumé, voici les conclusions qui nous paraissent provisoirement devoir être tirées, dégagées, de cet ensemble de faits :

1^o Il faut reconnaître avec DEVÉ que le nombre de cas probants notant l'association d'un kyste hydatique du foie avec un épithélioma est encore faible (12 selon nous au lieu de 5 indiqués par lui) mais nous mettons en évidence qu'ils paraissent correspondre presque exclusivement à une variété rare issue des voies biliaires, ce qui élimine l'objection faite par cet auteur d'une simple coïncidence. Il y a même lieu de croire que jusqu'ici ces cas d'épithéliomes des voies biliaires étaient *restés souvent méconnus chez l'homme comme chez les animaux en raison de l'apparence bénigne ou typique des lésions qui en imposait pour de simples hyperplasies.*

2^o L'absence jusqu'ici complète d'observations peut s'expliquer également par la différence d'aptitude cancérigène du revêtement biliaire dans les diverses espèces.

3^o La rareté des cas de sarcomes par opposition avec ce que nous allons observer dans le chapitre suivant à propos du *Tænia crassicolis* indique que l'action cancérigène porte seulement sur l'épithélium et en particulier celui des voies biliaires.

4^o Il faut attendre de nouvelles observations avec examen histologique précis et surtout la reproduction expérimentale des lésions pour se prononcer avec certitude sur la fréquence et le mécanisme du cancer greffé sur le kyste hydatique.

Genre *Tænia*.

TÆNIA TÆNIÆFORMIS

Ver adulte : parasite du chat.

Larve : *Cysticercus fasciolaris*. — Parasite du foie chez la souris, chez le rat, grande fréquence chez le *Mus decumanus*. Au contraire *mus ratus*, et *mus alexandrinus* n'hébergent presque jamais le parasite.

HISTORIQUE

A) L'association du *Cysticercus fasciolaris* avec le sarcome du foie du rat fut observée pour la première fois par BORREL en 1906. Il la rechercha systématiquement et il avait pu la trouver 8 fois en 1907. Il s'agissait toujours d'un sarcome fuso-cellulaire. Ensuite BRIDRÉ et CONSEIL trouvèrent 5 cas de la même association dont quatre présentaient un sarcome du foie. Les sarcomes accompagnant le kyste avaient des dimensions variables depuis la grosseur d'un petit pois jusqu'à celui d'une amande verte ou d'une grosse noisette. Une tumeur renfermait un *C. fasciola* de 25 cm. de long ; dans les autres néoplasmes il était plus petit. Dans deux cas on trouva des noyaux secondaires dans l'épiploon. Les auteurs examinèrent 2.000 rats et constatèrent qu'ils étaient infestés dans 40 % des cas ; la proportion des néoplasmes serait plutôt faible puisqu'au total BRIDRÉ et CONSEIL rencontrèrent 20 cas ; dans tous le cysticerque a été retrouvé dans le centre de la tumeur.

Dans un cas il existait des noyaux secondaires dans l'aisselle droite (tumeur plus grande que celle du foie) et dans l'épiploon. Dans un autre cas il y avait 5 sarcomes dans le même foie. Chacun d'eux renfermait un cysticerque, les parasites étaient en voie de décomposition. « Il est probable, disent les auteurs que si l'autopsie de l'hôte avait été faite quelques semaines plus tard, toute trace du parasite eût disparu. » On comprend ainsi que les tumeurs du foie dans lesquelles on ne trouve pas trace d'helminthes, aient pu en renfermer un à l'origine. BRIDRÉ et CONSEIL admettent d'ailleurs suivant l'hypothèse de BORREL, que l'helminthe serait le vecteur d'un virus cancérigène inconnu. Il faut noter également deux observations faites par REGAUD en 1901 et 1902 et qui ne furent publiées qu'en 1907 (1). Enfin à San Francisco MAC COY

(1) Dans la première il s'agissait d'une femelle de rat qui présentait d'une part une tumeur, reconnue histologiquement bénigne, de la mamelle droite, d'autre part une néoplasie conjonctive maligne du péritoine et au bord libre du foie était appendu un kyste de la grosseur d'un grain de raisin dans lequel on trouva un ver intact. Dans la paroi du kyste ainsi que dans tous les organes abdominaux, se trouvaient des nodules néoplasiques. Des essais de greffe restèrent négatifs. Le deuxième cas est celui d'un rat mâle sur lequel on avait pratiqué dans un but expérimental une résection des canaux déférents. L'animal était deux mois après dans un état grave et à l'autopsie on

après autopsie de cent mille rats sauvages a retrouvé 18 fois une tumeur hépatique avec cysticerque.

Cet ensemble d'observations convergentes (environ 50 cas sans compter d'autres observations isolées) confirmait incontestablement le lien pathogène établi par BORREL.

B) Dans une seconde phase, celle-ci expérimentale marquée par les études de BULLOCK et CURTIS à l'Institut Crocker de New-York la question réalise un progrès considérable. Ces auteurs ont observé dans leur élevage 20 cas de tumeurs spontanées tous associés au parasite et un seulement chez des rats non infestés. Le fait que 3 de ces tumeurs correspondaient à l'autopsie de 4.300 animaux confirme leur rareté relative.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DU SARCOME CHEZ LE RAT (fig. 18 et 19).

Les auteurs américains réalisèrent l'infestation expérimentale des rats par l'ingestion de matières fécales de chat renfermant des œufs de *Tænia Crassicolis* et purent ensuite assister à l'apparition des sarcomes en suivant les étapes du processus. Les œufs de *Tænia* libérés de leur membrane par le suc gastrique, développent des oncosphères : ces larves pénètrent à travers la paroi intestinale et sont portées par la circulation portale vers le foie. La larve s'arrête dans un capillaire hépatique (voir figure 1 du mémoire de BULLOCK, 1924) quelque part entre le centre et la périphérie du lobule.

Vers le sixième jour les larves apparaissent à l'œil nu comme de petites vésicules transparentes à la surface du foie. Elles sont transformées ensuite en un ver segmenté qui atteint 6 cm. à la quinzième semaine. On peut même chez de vieux rats infestés peu après la naissance et ayant survécu, trouver des vers dépassant 60 cm. BULLOCK souligne les *différences de longueur parfois considérables entre des parasites du même âge et du même lot* et de même vitalité apparente. Il n'est pas rare de trouver côte à côte des kystes dont le parasite est libre et intact et d'autres où il est incomplet ou enkysté dans la paroi.

trouva une tumeur du volume d'une noix située dans le grand épiploon et nettement distincte du tube digestif. A l'incision elle montre une cavité à parois lisses renfermant un ver vivant de 25 cm. de longueur.

Le pourcentage des lésions hépatiques ainsi réalisées, est loin d'être fixe. Il varie suivant la nourriture de chaque lot, la vitalité des œufs fournis par les divers chats et la race des rats utilisés. On reviendra plus loin sur ce dernier facteur.

Nous allons envisager maintenant les stades successifs et l'origine de la réaction conjonctive locale aboutissant à la formation d'une paroi kystique et ensuite à la naissance du sarcome à son niveau. L'immense matériel des auteurs américains a apporté sur ce point des faits d'une extraordinaire précision. Le processus a été suivi d'abord par heure puis par jour ; et on a pu en comparer les multiples variations de détail. Durant la fin de la première semaine on assiste au début de la réaction inflammatoire d'ordre purement local : exsudat périphérique avec nécrose ou simple cytolyse des travées hépatiques du voisinage. La paroi du capillaire ayant donné accès à la larve est rompue très tôt, de deux à quatre jours après l'infestation. Les réactions inflammatoires ont donc pour siège le tissu conjonctif interlobulaire. Elles se manifestent par une infiltration plus ou moins discrète des éléments lympho-conjonctifs, qui précède la réaction des cellules fixes.

Dans chaque cas la réaction inflammatoire et la cytolyse consécutive de la travée varient considérablement suivant les larves certaines n'exerçant qu'une action mécanique. Parfois l'infiltration polynucléaire est assez marquée pour laisser supposer la présence d'agents infectieux qui auraient pu par exemple être introduits avec le parasite. Toutefois les auteurs américains n'ont pas réussi jusqu'ici à démontrer leur présence dans le processus expérimental excepté pour deux cas qui offrirent les staphylocoques.

Nous retrouverons plus loin l'expérience ingénieuse et toute récente de BORREL qui par ingestion simultanée de matières fécales de chats et de tissus de rats lépreux obtient *à la périphérie du sarcome des nodules lépromateux, bourrés de cellules géantes* ; les deux processus ne paraissant pas se contrarier. Du 6^e au 8^e jour, BULLOCK et CURTIS notent simplement l'accentuation du processus initial ; les zones nécrotiques périphériques montrant un début de sclérose cicatricielle. La phase proliférative proprement dite marquant le début de formation d'une membrane kystique débute au 9^e jour. Il ne semble pas que le volume ou la topographie variable de la larve par rapport au tissu conjonctif interlobulaire, déterminent des différences appréciables. Les éléments qui s'agglomèrent entre la larve et le tissu hépatique proviennent *en majeure partie, suivant les auteurs américains, de l'endothélium des capillaires sanguins* (cellules de KUPFER). Toutefois ils n'éliminent pas le rôle des cellules



FIG. 18. Empruntée à Bullock et Curtis.— Kyste montrant à l'intérieur un parasite et aux deux extrémités opposées de sa surface les nodules sarcomateux au début.

fixes qui paraît prédominant aux stades avancés. Cette réaction précoce offre rapidement un polymorphisme accentué dans la forme et les dimensions du corps cellulaire. Eléments fusiformes, polyédriques, étoilés ; avec parfois cellules géantes disséminées, nombreuses mitoses, formation de capillaires d'abord limités à la partie périphérique du granulome initial, lorsque les larves souvent fragiles, meurent à ce premier stade.

Il en résulte une simple réaction parasitaire analogue à celle causée par un corps étranger (afflux de polynucléaires, réaction des cellules fixes du tissu conjonctif). Lorsque la mort survient à un stade avancé, le processus de résorption est plus long en raison de la présence de la paroi kystique ; celle-ci disparaît par atrophie progressive. Dans le cas habituel où la larve se développe régulièrement, la néoformation conjonctive aboutissant à la capsule se prolonge pendant 10 à 15 jours. Cette paroi fibroblastique atteint parfois une grande épaisseur ; dans certains cas le nombre des vaisseaux y est considérable ; les kystes sont généralement saillies à la surface du foie, surtout dans les cas anciens. A noter enfin que dans près de la moitié des kystes on retrouve dans les strates périphériques de la capsule des canaux biliaires ou des travées de cellules hépatiques ; l'œdème et les hémorragies ne sont pas rares ; à l'autopsie on trouve parfois la cavité remplie de sérum sanguin ou de sang. D'une façon générale *ces altérations de la paroi du kyste coïncident avec la mort du parasite*. On peut trouver des fragments de ce dernier inclus dans la paroi des dépôts coléaires, des zones de calcification, exceptionnellement des plages cartilagineuses ou ostéoïdes ; la suppuration est rare ; elle est souvent, mais pas toujours, consécutive à la mort du parasite.

A noter que les éléments de l'assise interne différencient parfois une sorte de paroi endothéliforme unie ou pluristratifiée rappelant celle d'une cavité séreuse et offrant même des végétations arborescentes ; dans certains cas ce revêtement engendre des éléments multinucléés (fig. 11 du mémoire de CURTIS, 1924).

LA GENÈSE DU SARCOME

On rencontre parfois sur les parois du kyste des petits nodules épaissis d'apparence fibromateuse ou fibrosarcomateuse ; ils conduisent, *par une série de transitions*, au *sarcome malin* proprement dit sans qu'on puisse établir une démarcation nette. D'une façon générale, la transformation

maligne se traduit par la prépondérance du type cellulaire, les irrégularités des noyaux et des cellules, et l'infiltration des lobules hépatiques. *Ces petits nodules, aussi bien pré-sarcomateux que sarcomateux, ont un caractère pluri-centrique.* On les voit en effet apparaître simultanément sur des kystes même éloignés, ce qui exclut l'hypothèse d'une extension secondaire. Les auteurs américains ont pu ainsi constater jusqu'à 12 kystes portant chacun un sarcome en évolution. Toutefois, dans près de la moitié des cas il n'existe qu'un nodule sarcomateux généralement localisé dans le segment du kyste en rapport avec le foie. Dans certains cas, ces nodules du sarcome au début sont de dimensions microscopiques, et ce fait est souligné fort justement par les auteurs américains comme une démonstration rigoureuse du pluricentrisme. Si nous envisageons maintenant la topographie du sarcome par rapport au kyste lui-même, il faut noter le caractère ordinairement diffus de la transformation sarcomateuse par opposition aux cas plus rares de nodules à accroissement lent et restes distincts. Mais même dans ces cas de sarcome diffus on peut retrouver des nodules isolés intra ou péri-kystiques. Enfin il peut arriver que la structure histologique du sarcome varie suivant les zones d'un même kyste et qu'on y trouve côte à côte les diverses variétés qui seront précisées plus loin. Dans ces cas, on note par exemple *la prédilection du sarcome polymorphe pour la zone interne* et du sarcome fusiforme pour la zone périphérique. Notons enfin que si l'intégrité du parasite au centre de la tumeur est presque la règle on peut le trouver mort ou méconnaissable dans le tissu néoplasique. Même dans ces cas il était encore vivant au début de la transformation sarcomateuse.

Les auteurs donnent un graphique portant sur 131 cas et relatif à la date d'apparition des sarcomes au début. On y voit que la période préliminaire ou de latence varie de 8 à 22 mois, que les tumeurs exceptionnelles jusqu'au 11^e mois (5 cas seulement) apparaissent de préférence (80 %) du 11^e au 17^e mois, le maximum étant au 13^e (29 cas). L'extrême limite est le 22^e mois (2 cas). BULLOCK et CURTIS donnent un second tableau relatif à l'âge des animaux lors de l'apparition du sarcome. On y voit que l'animal le plus jeune avait 9 mois, le plus âgé 23 et que le 15^e mois correspondait à la fréquence maxima.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous allons compléter les données précédentes et préciser les caractères essentiels s'appliquant à la fois aux tumeurs spontanées et expé-

riméntales. Les kystes parasitaires sont tantôt en pleine masse de tissu hépatique, tantôt à la surface ; exceptionnellement (cas très avancés) la cavité est complètement oblitérée par la tumeur.

Les métastases sont communément observées dans les tumeurs volumineuses ; elles intéressent principalement le péritoine et les poumons, plus rarement les ganglions lymphatiques du médiastin.

Variétés histo-pathologiques. — Toutes ces tumeurs sont des sarcomes issus du tissu conjonctif banal. Au début de leurs recherches, les auteurs américains avaient paru attacher d'abord un intérêt spécial à la néoformation de l'endothélium vasculaire sanguin (cellules de KUPFER), du moins aux premiers stades de formation de la capsule normale. Mais ils ont établi ensuite que cet élément vasculaire ne jouait pas un rôle spécial dans la genèse ultérieure de la tumeur elle-même et qu'il *faisait d'ailleurs défaut* dans l'évolution des kystes expérimentaux hétérotopiques du tissu sous-cutané. Par conséquent, et c'est un point à souligner, la tumeur dans ses diverses localisations spontanées ou expérimentales représente toujours un sarcome exclusivement issu du tissu conjonctif banal et jusqu'ici l'endothéliome sanguin vrai ou kupférien (1) n'a pas été observé.

Les variétés histologiques, d'après leur fréquence décroissante, sont les suivantes :

a) *Sarcome polymorphe* (fig. 20). — Eléments cellulaires très variables dans leur forme et leurs dimensions, souvent globuleux ou avec formes cellulaires multinucléées à cytoplasme granuleux ou homogène, plutôt acidophile. Noyaux bourgeonnants d'origine variable (amitose incomplète fusion secondaire de noyaux isolés, etc.) ; nombreuses cavités vasculaires sinusoides découpées par les cordons néoplasiques. Ce type néoplasique serait dérivé principalement des cellules de la zone interne des parois kystiques à laquelle les auteurs américains attribuaient une origine surtout endothéliale, et, de fait, les caractères précédents rappellent, peut-être, mais fort incomplètement, ceux de l'endothéliome kupférien.

b) *Type fusiforme.* — Offre lui-même deux variétés : dans l'une, le corps cellulaire et les noyaux ont une forme très allongée, un cytoplasme

(1) Ce type spécial de tumeur a fait l'objet d'une étude détaillée de PEYRON, CORSY et SURMONT à propos du premier cas reconnu en France. Ces auteurs y décrivent la curieuse évolution leuco et crythroblastique des éléments néoplasiques [BULL. Ass. Cancer, 1928].

homogène peu acidophile ; dans la seconde, les éléments fortement acidophiles rappellent ceux des sarcomes polymorphes. D'ailleurs, dans un nombre de cas les deux variétés précédentes se trouvent mélangées.

c) Plus rare est la variété fibro-sarcomateuse correspondant à la prépondérance marquée de la substance fibrillaire. Dans les cas de cet ordre, qu'on peut saisir en pleine transformation maligne, les zones de croissance rapide se distinguent par leur type cellulaire pur.

d) Mentionnons d'autre part une variété d'ordre surtout topographique, le *sarcome alvéolaire* dont l'apparence générale pourrait laisser croire à un épithéliome, mais dont les éléments sont ceux des variétés précédentes.

e) Le *liposarcome*, observé dans un seul cas, provient des éléments adipeux qu'on observe parfois à la périphérie des kystes.

f) Le *chondrome reste exceptionnel*. 4 cas seulement : un chondrome ostéoïde, deux chondro-sarcomes, et un sarcome du type plutôt mixte où les îlots cartilagineux distincts et limités à la partie libre du kyste provenaient peut-être d'une métaplasie antérieure à la genèse du sarcome proprement dit, dans le segment opposé. Le chondrome ostéoïde et un des ostéosarcomes étaient localisés dans la zone pédiculée d'un microkyste. Fait important, les tissus ostéoïdes, cartilagineux et osseux se retrouvaient dans les métastases péritonéales.

g) *Tumeurs mixtes proprement dites*. — Tout récemment a été observé (1928) le premier cas de tumeur mixte vraie ou à tissus multiples (1). On y

(1) Voici les particularités de ce cas jusqu'ici unique. Tumeur de dimensions assez considérables (4 1/2-3,3-2,7) siégeant dans la partie latérale du lobe droit. Présence en ce point de 5 kystes contenant chacun une larve. Il existait en outre, dans une zone éloignée deux tumeurs accessoires dont une kystique. En outre et en dehors de ces tumeurs, le foie présentait 19 kystes dont 18 avec petits nodules sarcomateux microscopiques. Le péritoine était farci de nodules métastatiques ayant déterminé de l'ascite. Histologiquement sarcome polymorphe dans les deux tumeurs accessoires et dans toutes les autres présence de formations aciniformes, de massifs épithéliaux pavimenteux, de cartilage de tissu ostéoïde et d'os trabéculaire sans lamelles. Cette néoplasie infiltrait les nodules hépatiques et à un endroit même la paroi d'un microkyste. Dans les métastases pulmonaires sarcome pulmonaire pur, dans une métastase diaphragmatique apparition d'îlots ostéoïdes ou osseux. En résumé, trois tumeurs principales de volume presque égal, et probablement indépendantes : dans l'une d'elles intrication de deux éléments malins, l'un glanduliforme, l'autre sarcomateux pur nés sans doute de façon distincte.

trouve des éléments épithéliaux glanduliformes paraissant issus des voies biliaires et des plages d'ostéo-chondro-sarcome. Tel est le polymorphisme révélé par l'expérimentation américaine et qui offrirait à lui seul un intérêt considérable en montrant que dans certaines circonstances les facteurs cancérigènes peuvent déborder leur terrain histologique habituel.

MÉCANISME ET PATHOGÉNIE

Les auteurs américains ne se bornèrent pas à réaliser expérimentalement sur une échelle considérable la tumeur hépatique. Ils cherchèrent à vérifier si le terrain hépatique lui était indispensable ; ils greffèrent dans ce but sur un nombre considérable d'animaux, dans le tissu sous-cutané (en particulier dans la région de l'aîne), des larves d'âge variable mais connu provenant du foie de jeunes animaux infestés par la voie digestive habituelle. Ils purent aussi constater les faits suivants :

a) La période durant laquelle la larve provoque le mieux la réaction proliférative du tissu conjonctif voisin aboutissant à la capsule, correspond au 14^e et au 15^e jour de l'infestation digestive. Au delà de ce stade, la formation d'une capsule nouvelle aux dépens du tissu conjonctif sous-cutané n'a plus lieu (larve de 3 à 4 semaines par exemple) ; la capsule préexistante du greffon continue son accroissement régulier.

Sur 121 rats autopsiés avec soin dans les mois suivants la destinée des kystes put être précisée : 76 animaux présentèrent des kystes en évolution ; 26 autopsiés dans les deux premiers mois montrèrent simplement l'accroissement de la paroi kystique ; sur les 50 autres, autopsiés du 2^e au 4^e mois, 10 montrèrent des kystes en pleine régression. Tous les autres présentaient des larves vivantes de la longueur variée de 1/2 cm. à 4 cm.

Enfin, dans un autre lot d'animaux (1) maintenus en observation pendant un temps plus considérable, on observa 7 cas de sarcome. Il s'agissait de rats respectivement âgés de 453, 616, 658, 673, 370, 543 jours et les tumeurs étaient d'ailleurs identiques par leur type histologique, leurs métastases, aux tumeurs hépatiques habituelles. Ils essayèrent, d'autre part, mais sans résultat, d'obtenir le sarcome du rat chez la souris. 19 souris âgées et 569 de leurs descendants âgés de 2 semaines à 6 mois, furent traités de la même façon que les rats et soumis à l'inges-

(1) Dont le nombre total n'est d'ailleurs pas donné.

tion de matières fécales de chats renfermant des œufs de *toenia*. Les autopsies de 498 de ces animaux purent être pratiquées et 180 présentèrent dans le foie des kystes du type habituel avec des parasites atteignant parfois 25 cm. de longueur. Aucun cas de sarcome, même microscopique, ne put être observé ; par contre, 76 animaux, dans ce lot, de 180, montraient de la suppuration dans tous leurs kystes, ce qui confirme évidemment que *le rat est beaucoup plus résistant vis-à-vis des agents pathogènes d'origine intestinale que la larve apporte avec elle.*

Les principales conclusions que l'on peut tirer de cette étude à la suite des auteurs américains sont les suivantes :

1° La genèse du sarcome à cysticerque du rat est liée à une *aptitude générale particulièrement marquée chez cet animal, à la transformation sarcomateuse* du tissu conjonctif qui fait au contraire défaut chez la souris.

2° Elle peut se manifester dans des régions diverses du corps. La localisation exclusive de la tumeur au niveau du foie s'explique simplement par l'obstacle mécanique que l'étroitesse des capillaires hépatiques oppose à la progression des larves venues par la veine porte.

3° L'absence des réactions néoplasiques dans les travées des voies biliaires peut faire l'objet d'interprétations diverses.

L'hypothèse du rôle défensif de la membrane fibreuse du kyste, bien qu'assez rationnelle *a priori* est d'ordre plutôt particulier. Nous préférons admettre comme d'ordre *plus général la simple notion de l'insensibilité* des épithéliums hépatiques ou biliaires du rat à l'irritation cancérigène du cysticerque. En effet le tissu conjonctif lui-même nous montre des inégalités et des exceptions à la sensibilité habituelle. On a vu précédemment des espèces qui sont rebelles ; même dans les autres le pourcentage varie suivant les souches (20 % de sarcome dans certains cas et jusqu'à 50 % dans d'autres). Dans une même souche certaines familles sont plus susceptibles, d'où le moyen par des croisements appropriés de renforcer considérablement les pourcentages.

4° La prédisposition au sarcome du foie représente ainsi incontestablement un facteur transmissible par l'hérédité (1) et les tumeurs

(1) Certains auteurs ont même pensé que cette prédisposition pouvait être acquise ou transmise consécutivement à une greffe sarcomateuse. Ainsi HEIM dans un cas de cet ordre, avait obtenu une greffe de sarcome qui régressa rapidement. Un an après, l'autopsie de l'animal montra un sarcome du foie au voisinage du kyste habituel. Il est évident que cette tumeur était trop tardive pour représenter une métastase de la greffe initiale. L'auteur en conclut que cette greffe a modifié l'état humoral de l'animal permettant ainsi à l'irritation parasitaire de déclancher le sarcome du foie.

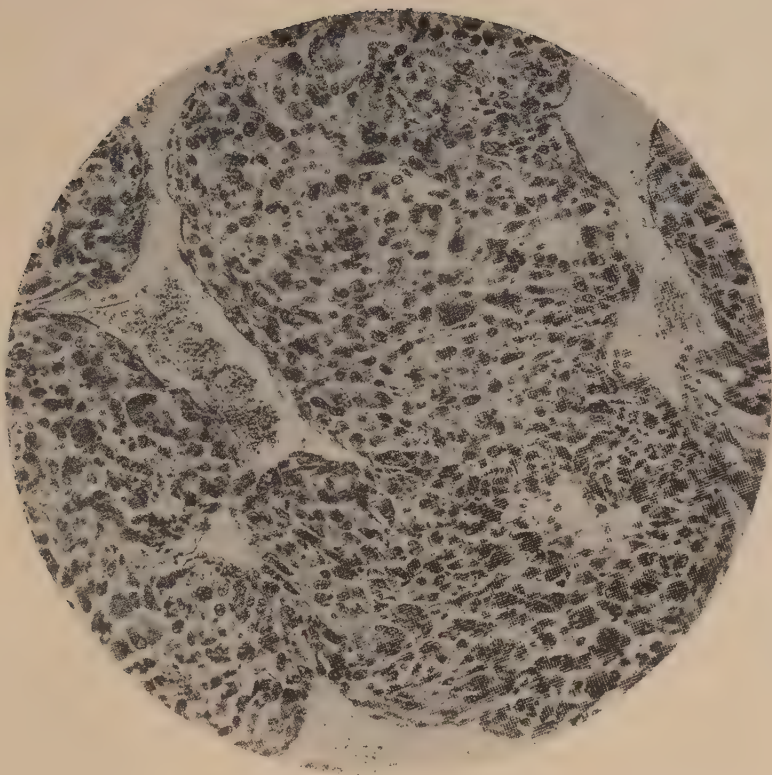


FIG. 20, *Du même auteur.* — *Sarcome de Structure polymorphe avec cavités vasculaires sinusoides.*

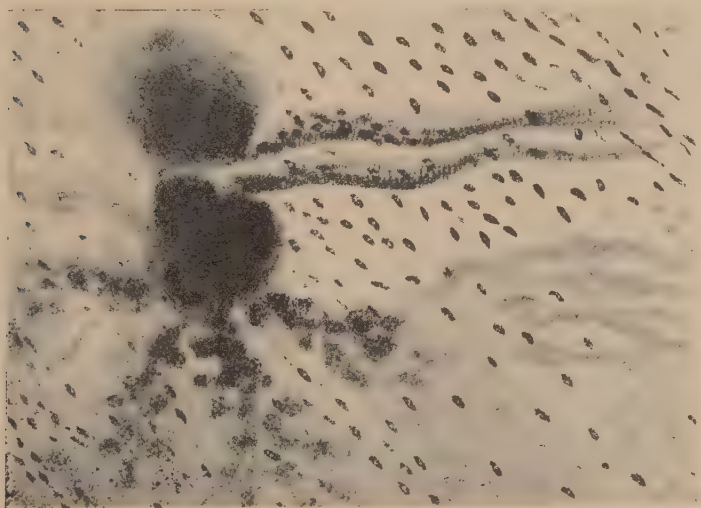


FIG. 21, *Empruntée à Borrel.*

Muspicea dans le tissu sous-cutané du plan mammaire de la souris. Nodules intra-mammaires avec deux parasites (mâle et femelle) qui abandonnent leur gîte.

expérimentales du rat restent dans le cadre de cette notion fondamentale mise en évidence par les études de miss SLYE chez la souris.

5° Certaines localisations anormales d'ailleurs exceptionnelles soulèvent des interprétations diverses ; ainsi par exemple dans un des cas expérimentaux de BULLOCK, on trouva, outre deux kystes hépatiques un kyste inclus dans le mésentère iléo-colique et renfermant une larve de 40 cm. On peut supposer que le parasite s'est arrêté au début de sa migration dans le système porte ou qu'au contraire après avoir traversé le foie et les poumons il a été ramené à ce point par la circulation générale. Une dernière hypothèse plus simple que la précédente est celle de la simple *pédiculisation secondaire d'un kyste hépatique initial* suivi de sa greffe dans le voisinage.

Il nous reste à mentionner deux cestodes dont le rôle dans la pathogénie des tumeurs vraies reste douteux : 1° *Stilesia hepatica* parasite de l'intestin détermine chez le mouton et le chien des foyers de sclérose avec nodules adénomateux (JOYEUX) ; 2° *Hymenolepis microstoma* (DUJARDIN, 1845), parasite de l'intestin et des voies biliaires chez la souris, récemment étudié par JOYEUX, M^{me} DOBROWOLSKAIA et KOBOZIEFF. Ces derniers l'ont trouvé chez 23 souris sur 51. Les scolex se fixent soit sous le duodénum, soit dans les voies biliaires et les ténias meurent ultérieurement dans l'intestin ou dans les petits canaux biliaires. Dans les cas d'infestation le cholédoque distendu offre un calibre presque égal à celui du duodénum.

LARROUSSE a trouvé dans trois cas le parasite vivant dans l'intestin et la vésicule biliaire distendue et il a observé au niveau du canal cholédoque une hyperplasie adénomateuse de même ordre que celle des voies biliaires intra-hépatiques. Il consacre une description spéciale à la présence de cristaux acido-résistants représentant peut-être une combinaison de cholestérine et d'un des produits toxiques (diastases) issus du tœnia.

* * *

BIBLIOGRAPHIE

CESTODES

ADLER. — *Ueber Autospermotoxine*. Z. f. Imm. Forsch., 1909, 3; 447.

ALLEN. — *Medic. Congress of Australasia*, 1889, n° 15.

BAMBERG. — Thèse Leipzig, 1901.

BAYON (H. R.). — *Parasitology*, 1927, 19, 328. — Carcinoma in apposition to *Cysticercus fasciolaris* in a mouse injected with cancer cells.

- BORREL (A.). — *Bull. Cancer*, 1910, 3, 318.
— *Ann. Inst. Pasteur*, XIV, 1910.
- BRIDRE et CONSEIL. — *Bull. du Cancer*, 1909, p. 17, 1910, t. III, pp. 318 et 776, 1913, p. 171, 1914, p. 318.
- BRIGGS. — *Saint-Louis Med. Journ.*, 1890, 58, p. 154.
- BULLOCK et CURTIS. — *Journ. Exp. Med.*, 1912, t. 16, p. 527.
— *Journ. Med. Res.*, 1913.
— *Journ. Cancer Res.*, 1916, n° 1, p. 87.
— *Id.*, 1917, n° 39, p. 465.
— *Id.*, 1920, n° 5, p. 119.
— *Proc. New-York Path. Soc.*, 1920, n° 6-8, pp. 20 et 149.
— *Journ. Cancer Res.*, 1924, n° 8, p. 446.
— *Id.*, 1925, n° 9, p. 425.
— *Id.*, 1926, n° 10, pp. 393-421.
— *Id.*, 1928, n° 12, p. 326.
- BULLOCK, CURTIS et ROHDENBURG. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1920, n° 18, p. 29.
- CHRISTELLER. — Kyste hydatique et carcinome. *Berlin Med. Gesellsch.* juillet 1928.
- CORNIL et AUVRAY. — *Arch. Parasit.*, 1906, X, p. 222.
- COY (G. W. Mc.). — *Journ. of Med. Res.*, 1909, XXI, 285 (Sarcome Rat).
- DARDEL (G.). — Das Blasenwurmliden in der Schweiz. Bern, 1927, p. 81, cas 89.
- DIBBELT. — Thèse Greifswald, 1903.
- DEVÉ (F.). — *Revue de Chirurgie*, 1902, 100 ct.
— *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 140.
— *Ann. Parasit.*, 1930, VIII, 137.
- DOBROVOLSKAIA, ZAVADSKAIA et KOBOZIEFF. — Sur les lésions des voies biliaires et du foie produites chez la souris par un ver parasite (*Hymenolepis microstoma*, Dujardin). *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, p. 10-12.
- DUQUET. — Cité par DEVÉ.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Cité par DEVÉ.
- DUPRÉ et DEVAUX. — *Soc. Anat.*, 1900, p. 611.
- EIKHEN. — Sarcome a Cysticerque et carcinome spiropterien chez un même rat. *C. R. Soc. Biol.*, t. 83, p. 695.
- FABRIS. — L'endotelioma. A proposito di un mesotelioma da Echinococco. *Tumori* 1930, fasc. III, p. 239.
- FLORANT. — *Soc. Anat.*, 1886, p. 667.
- GRAUX. — *Soc. Anat.*, 1874, p. 188.
- GUILLEMARE. — *Corr. Med.*, 1904, XI, 30 sept.

- HAALAND. — 4 Rep. Cancer Fund, 1911.
 — B. I. D., 1912, p. 302.
- HALRAN. — Thèse de Paris, 1869.
- HEIM. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1928, 26, 418.
- HIRSCHFELD. — *Cysticercus fasciolaris* als Erreger eines Angiosarkom bei einer Ratte. *Z. f. Krebsf.*, 1919, p. 86.
- HIYEDA and T. OISO. — Sarcome du foie développé dans la paroi d'un kyste à *Cysticercus* chez le rat. *Amer. Journ. Hyg.*, 1929, pp. 700-704.
- HIYEDA and TAIRVAN IJAKKI ZASSHI. — *Journ. of the Med. Assoc. of Formose*. 1928, pp. 32-41; *Government Medical College Taihoku Formosa*, Analyse de « *The Cancer Review*, t. IV, n° 2, 1929.
- JOYEUX (C.) et KOBOZIEFF. — Recherches sur l'*Hymenolepis microstoma* (Dujardin, 1854). *C. R. Soc. Biol.*, 1927, XCVII, p. 12-14.
- LARROUSSE (F.). — Caractéristiques de certaines formations adénomateuses du canal cholédoque de la souris par présence d'un parasite *Hymenolepis microstoma* (Dujardin, 1854). *Soc. Biol. Strasbourg*, 14 février 1930. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 7 mars 1930, 103; n° 9, p. 698-700.
- LOEHLEIN. — *Beitr. z. path. Anat.*, 1907, p. 531.
- LONGUET (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1874, p. 531.
- LOUMEAU. — *J. de Med. Bordeaux*, XXIV, 1912.
- MAGNUSSON. — *Arch. f. Klin. Chir.*, 1912.
- MODENA. — Carcin. del fegato attorno a vecchia ciste da *Echinococ* Patholog. (Jubile da Bonome).
- NECKER. — *Ztschr. f. Heilk.*, 1905, p. 351.
- PARHON et CARAMAN. — Coïncidence d'une tumeur cérébrale de l'hémisphère droit avec la présence de *Cysticercus* dans le noyau lenticulaire gauche. *Revue neurologique*, 1928, p. 35.
- PETIT (G.). — *Bull. Canc.*, 1909, pp. 25, 28.
- POSSELT. — *Neue Deut. Chir.*, 1928, p. 374.
- REGAUD (Cl.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1907, 62, 194.
 — *Tribune médicale*, 9 mars 1907 (Sarcome du rat).
- REGNAULT. — *Soc. Anat.*, 1887, p. 728.
- RIBERA y SONS. — *Riv. Med. y Cirurg.*, 1905.
- RUSSEL. — *Brit. Med. Journ.*, 1907, p. 311.
- SAINT-GEORGES. — *Hosp. Reports*, 1912, p. 397.
- SAINT-THOMAS. — *Hosp. Reports*, 1902, p. 141.
- VOSGIEN. — *Cysticercus*. Thèse Paris, 1911.
- WESTENHOEFER. — *Munch. med. Woch.*, 1928, p. 1274.
- ZIEGLER. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1927, XXIV, p. 425.
- ZIMMERMANN (W.). — *Echinococcus* und *Lymphosarkom*. *Virch. Arch.*, 1931, t. 280, p. 190.

CHAPITRE IV

NEMATODES

MUSPICEIDÉS

Genre *Muspicea*.

Nématodes sans bouche ni anus, ni vulve. Embryons rejetés vivants par la rupture du pôle antérieur de l'animal.

MUSPICEA BORRELLI (fig. 21)

HISTORIQUE. — Ce Nématode a été découvert en 1905 par BORREL, à l'Institut Pasteur. Il a été recherché ensuite par HAALAND (1905-1912) et retrouvé par cet auteur chez 50 % des souris normales qu'il examina à Londres et chez un certain nombre de souris cancéreuses.

Tous les vers étudiés par lui étaient des femelles vivipares pourvues d'un tube digestif aboutissant à un anus terminal.

Ce même parasite fut retrouvé chez la souris en Allemagne par MARSH et WALKER en 1916.

La première étude zoologique de ce Nématode considéré initialement par BORREL comme une filaire fut faite en 1925 par SAMBON qui lui donna le nom de *Muspicea Borelli*. Mais comme il n'avait pas eu à sa disposition des animaux vivants, son étude resta incomplète et même inexacte sur divers points.

Muspicea Borelli a été rencontré à Lyon par ARLOING et JOSSEF, en 1927 chez la souris dans une masse médiastinale et dans une glande salivaire ; une femelle bourrée de larves coupée transversalement en trois points différents se voit nettement sur la figure donnée par ces auteurs. Enfin, en 1929, DOBROVOLSKAIA-ZAWADSKAIA et KOBOZIEFF ont recherché le parasite chez 35 souris femelles et cancéreuses et chez 5 mâles dont 2 non cancéreux ; ils ont rencontré des *Muspicea* chez

4 femelles et chez un mâle ; l'une d'elles avait dix mois, l'âge des 4 autres souris variait entre 16 et 25 mois 1/2.

ETUDE MORPHOLOGIQUE. — En raison de l'importance et du caractère tout récent des notions relatives à *Muspicea*, apportées par BRUMPT et qui ne sont pas encore signalées dans les manuels, il nous a paru indispensable d'exposer ici les points fondamentaux :

TECHNIQUE

I. MÉTHODE DE BORREL. — L'animal sacrifié est fixé par la tête sur un linge épais recouvert d'un carton blanc destiné à supporter la peau étalée ultérieurement. On procède ensuite à la dissection de la peau. Incision médiane abdominale prolongée sur les 4 membres de la souris étant étendue sur le dos. La peau est fixée en extension par des épingles et le corps de la souris enlevé avec précaution après section des pattes et de la queue. La peau à laquelle adhèrent les 4 mamelles reste seule sur le carton. Ce dernier et la peau sont immergés dans du formol à 10 % pendant 12 heures et colorés ensuite dans une solution de toluidine à 10 % pendant 6 à 12 heures. A ce moment la peau se détache du carton. Légère différenciation dans l'acide acétique à 1 %, déshydratation à l'alcool absolu pour permettre une décoloration suffisante (la déshydratation des mamelles est toujours un peu plus longue que celle de la peau). On passe ensuite l'xylo.

On fait toutes ces manipulations dans des boîtes de Pétri ordinaires ; on transporte ensuite la peau fixée, colorée, déshydratée, éclaircie, de la boîte de Pétri sur une lame de 9-12 incluse dans l'huile de cèdre et recouverte d'une mince lamelle de mica. Examinée au microscope, cette peau présente toute une série de détails histologiques très intéressants. Les glandes mammaires étalées sont visibles avec tous leurs diverticules glandulaires ; on peut étudier les différents plans de la peau ainsi que les mastocytes et leurs distributions sur les plans trophiques, les gaines formées par le plan trophique et les mastocytes le long des nerfs.

BORREL a perfectionné plus tard sa technique comme il suit : il note qu'on peut cliver la peau comme on clive une lamelle de mica et en séparer le plan complet des glandes mammaires. Il détache donc une membrane assez résistante qui engaine les glandes mammaires et qui constitue ce qu'il appelle le plan trophique mammaire. Dans les glandes en lactation le corps adipeux dans lequel se développe la glande est entraîné aussi : on obtient une préparation très facile à lire.

C'est précisément dans ce plan que vivent et circulent les parasites ; dans une même peau infestée, BORREL a pu compter jusqu'à 10 helminthes vivants. Comme la membrane en question est très mince il peut arriver que

pendant les manipulations le ver soit entraîné et absent, mais on peut savoir malgré cela si la souris était infestée. En effet les parasites qui vivent dans le plan mammaire ne restent pas à la même place, ils circulent, stationnent en certains points et le microscope permet de voir facilement les endroits où le ver a séjourné et les différentes étapes de ses déplacements.

Sur la membrane même à l'œil nu, on voit des sortes de filaments plus ou moins longs un peu flous ayant tantôt 4 ou 5 mm. de long, tantôt 1 ou 2 centimètres très colorés, se détachant très bien sur le fond très clair de la membrane.

A un fort grossissement, on voit qu'il s'agit de boyaux constitués par une accumulation de cellules lymphatiques, réaction du tissu à la présence du ver. La réaction est plus ou moins intense et par suite marquée. Dans des cas heureux on peut saisir la présence du parasite au centre de la réaction lymphatique, ce sont donc des gîtes permettant d'affirmer qu'à un moment donné l'infestation s'est produite même si le parasite est parti et absent. BORREL a même constaté la présence dans le même gîte d'un mâle et d'une femelle.

II. MÉTHODE DE BRUMPT. — Enlever la peau, la mettre dans l'eau physiologique avec le corps de la souris pour rechercher les vers du tissu sous-cutané qui se détache facilement et encore mieux si la face interne de la peau est grattée avec un scalpel. Au bout de quelques minutes le corps de la souris est ouvert et les viscères sont lavés dans l'eau physiologique ou d'autres muspicéa peuvent être récoltés si la souris est très parasitée. Mais ces recherches ne suffisent pas pour établir leur fréquence car très souvent les vers se trouvent dans l'épaisseur des muscles, des glandes salivaires, des glandes médiastinales ou dans diverses masses adipeuses en particulier entre les deux omoplates. Voici d'après BRUMPT la répartition du Muspicea dans les divers muscles et organes du corps.

Tissu cellulaire sous-cutané	136
Cavité abdominale et surface des viscères.....	32
Muscles des omoplates	14
Muscles intercostaux droits.....	4
Ganglions médiastinaux	3
Glandes salivaires	21
Cœur, Poumons, œsophage.....	0

DESCRIPTION DU PARASITE (d'après BRUMPT).

Ver de petite taille : corps relativement épais s'amincissant graduellement de l'extrémité antérieure à l'extrémité postérieure terminée par deux lobes latéraux. Le corps de l'animal est blanc nacré, transparent, les œufs et surtout les embryons sont brillants à la lumière réfléchie.

Les téguments ne sont pas agglutinants comme ceux de certains nématodes et un simple lavage dans l'eau physiologique suffit pour les débarrasser des corps étrangers avec lesquels ils sont en contact.

La cavité générale du ver renferme en plus des organes génitaux et du cordon cellulaire deux volumineuses cellules situées dans la partie postérieure du corps souvent cachées par l'extrémité de l'ovaire postérieur et le cordon cellulaire. BRUMPT les considère comme des cellules phagocytaires.

Malgré son matériel abondant, BRUMPT n'a pu réussir à mettre en évidence l'appareil excréteur chez les animaux adultes. Chez les larves seulement il a observé un canal réfringent cuticulaire.

Toutefois, il existe 2 volumineuses glandes situées sur la face ventrale, sans orifice extérieur, et correspondant aux appareils excréteurs unicellulaires signalés chez divers Nématodes.

Tube digestif. — Contrairement à ce qui a été écrit par HAALAND (1911) et par SAMBON (1925), ni bouche, ni œsophage, ni anus. Il existe, toutefois un fin cordon médian avec quelques granulations réfringentes que BRUMPT compare au tube digestif atrophié transformé en corps adipeux des Mermithidés. Malgré l'absence de tube digestif fonctionnel les vers s'accroissent normalement, peuvent atteindre une taille de 4 mm. et être bourrés d'embryons. La cuticule de ce nématode doit donc être perméable comme celle des Acanthocéphales qui sont dépourvus de tube digestif.

Hermaphrodisme protandrique, utérus fonctionnant comme vésicule séminale, 2 ovaires réunis par une vulve absente viviparite. Embryons expulsés par rupture du pôle antérieur de l'animal.

Les ovules sont probablement tous fécondés car il est exceptionnel de rencontrer des œufs en dégénérescence. Les œufs fécondés évoluent simultanément et assez rapidement puisque chez une souris de 5 à 6 semaines, BRUMPT a pu observer une *Muspicea* dont l'utérus renfermait des larves mûres. Il est à peu près impossible de compter le nombre de larves présentes dans un utérus, mais il est facile de compter les embryons avant leur éclosion.

On a obtenu une moyenne de 186 embryons par ver pour les 14 exemplaires étudiés par BRUMPT.

L'autofécondation est indiscutable puisque ces animaux ne possèdent aucun orifice vulvaire.

Habitat. — Les *Muspicea* se rencontrent à peu près partout dans le corps de la souris ; quelques exemplaires ont même été vus dans la séreuse recouvrant l'intestin, la vessie et dans le tissu conjonctif situé

entre les reins. Aucun exemplaire n'a été rencontré dans le cœur, le poumon, le rein.

Evolution. — Les *Muspicea* adultes peuvent éliminer leurs larves soit dans les muscles et le tissu conjonctif comme cela avait été signalé par BORREL et HAALAND, soit à la surface de la peau.

Les larves ne se rencontrent jamais dans le sang. « Le rejet des larves, dit BRUMPT se fait comme dans le cas de la filaire de Médine. On peut se demander s'il n'existe pas un hôte intermédiaire, parasite de la souris susceptible d'assurer son évolution ». Mais cet hôte n'a pas été observé malgré l'examen de nombreuses puces et acariens fait par BRUMPT.

On peut se demander, dit BRUMPT, si les embryons rejetés sur le sol, ne sont pas susceptibles d'évoluer et de donner soit des larves infectieuses, soit une génération sexuée, comme on l'observe chez divers Rhabdiasidés. Mais il écarte cette hypothèse car la longévité des *Muspicea* et de leurs larves est extrêmement faible, aussi bien dans le corps des animaux parasités où tous les parasites meurent en moins de 24 heures, que dans les milieux de culture artificiels (gélouses nutritives).

Mode d'infestation. — Il n'y aurait pas d'hôte intermédiaire, ni d'évolution dans le milieu extérieur et BRUMPT pense que l'infestation s'effectue par léchages de la peau (au point où les vers évacuent leurs larves) et par ingestion de ces dernières par la souris déjà parasitée ou par d'autres. L'ingestion des larves éliminées par la peau et d'autre part, l'ingestion de chair parasitée expliqueraient l'intense parasitisme de certaines souris et la diffusion chez des individus neufs.

« La fréquence et l'intensité de l'infection des souris baignées fréquemment s'expliquerait par le ramollissement de la peau qui faciliterait l'arrivée des *Muspicea* et le rejet de leurs larves, ainsi que par l'ingestion facile par les souris qui pendant plus d'une heure après le bain et dans le but de se sécher, lèchent toute la surface accessible de leur corps. » BRUMPT, n'ayant eu que des résultats négatifs par l'examen de plusieurs centaines de puces et d'acariens, a essayé de vérifier l'hypothèse de l'infestation par la voie digestive en faisant ingérer de la chair de souris parasitées à des souris neuves provenant d'élevages où les *Muspicea* semblaient absentes.

L'expérience a montré que tandis que les trois souris témoins du même élevage étaient négatives, deux souris sur trois, les seules ayant peut-être ingéré des *Muspicea* étaient assez fortement parasitées.

Ces expériences paraissent confirmer l'hypothèse de BORREL (1928) suivant laquelle les jeunes souris pourraient s'infester en tétant leur mère lorsque celle-ci présente des larves dans ses mamelles.

Ainsi constitué, ce parasite est encore difficile à incorporer dans un groupe déterminé parce qu'il diffère sensiblement par quelques caractères de chacun des genres connus. Voisin des Rhabdiasidés en particulier par l'hermaphroditisme et la viviparité, il s'en écarte par l'absence de vulve, l'occlusion du tube digestif et la forme générale du corps. Il est, d'autre part, impossible de l'inclure dans l'ordre des filaires, c'est pourquoi BRUMPT propose de créer pour lui une famille nouvelle : *Muspicidés*.

Rôle pathogène. — Les *Muspicea* sont des parasites du tissu conjonctif et de la cavité viscérale de la souris blanche (*Mus Musculus*). Les vers ont été observés par BRUMPT dans presque toutes les parties du corps de la souris. D'après BORREL (1906) le parasite est plus fréquent chez les souris cancéreuses (80 %) que chez les souris saines (20 %). Sa présence dans les canaux galactophores est établie par les coupes histologiques ; cet auteur en a conclu que les parasites jouent un rôle dans le développement du cancer de la mamelle. Chez les mâles ils produisent surtout des kystes et des lymphomes. Il est parfaitement possible, dit BORREL, que la même filaire puisse créer un lymphome ou un adénocarcinome *suivant les conditions d'infestation et probablement suivant le virus dont elle est porteuse*.

La série de démonstrations successives de BORREL et les figures qui les accompagnent ont une grande importance pour le problème étiologique des tumeurs mammaires. C'est à propos de ce groupe, en effet, que miss SLYE a mis en évidence dans le célèbre élevage de l'Institut du Cancer de Chicago, l'importance du facteur héréditaire. La prédisposition au cancer représenterait d'après elle un facteur recessif. La question a été longuement discutée dans ces dernières années et il semble bien qu'à l'heure actuelle ce rôle de l'hérédité soit confirmé avec les 2 réserves suivantes :

1^o L'interprétation mendélienne serait moins simple et 2 ou plusieurs caractères seraient en jeu d'où des formules complexes et la nécessité de réviser les premières conclusions trop schématiques de miss SLYE.

2^o Il s'agirait de prédisposition plutôt que de genèse directe et les facteurs occasionnels ou déterminants garderaient toujours leur importance. D'où par conséquent l'intérêt qui s'attache à la recherche des parasites et la vérification des faits signalés par BORREL.

Ce dernier resté fidèle à la notion des cages à cancer et de la contagion éventuelle se demande même si l'absence de tumeurs dans certains lots ne serait pas due au caractère atténué du parasitisme et il considère que les recherches comparatives devraient être entreprises sur des animaux des uns prédisposés, les autres résistants.

Depuis ces constatations fondamentales les seuls éléments critiques nouveaux sont ceux apportés d'une part par BRUMPT et d'autre part par M^{me} DOBROWOLSKAIA.

BRUMPT paraît plutôt restreindre dans certains cas la fréquence et l'importance des réactions inflammatoires locales produites par le parasite dans les tissus. Il les a observées seulement sous forme de foyers nodulaires dermiques avec des cellules géantes lorsque les vers séjournent un certain temps dans le derme avant de perforer l'épiderme pour évacuer leurs larves, mais elles font toujours défaut dans d'autres cas, par exemple dans les muscles même fortement infiltrés.

En ce qui concerne, d'autre part, le rôle cancérigène, il note aussi que sur 40 souris cancéreuses d'âge variable qu'il a pu étudier, 6 seulement présentaient le parasite. Après recherches par sa méthode les animaux ont montré respectivement 1, 10, 1, 1, 1, 1, et 2 vers. Il avait pourtant été recherché avec soin dans la peau, dans divers muscles constituant ses lieux d'élection, dans les ganglions, les glandes salivaires et les tumeurs elles-mêmes. Il remarque avec raison que *pour pouvoir conclure dans un sens ou dans l'autre il faudrait disposer d'élevages de souris indemnes de Muspicea* et il laisse prévoir sur ce point des travaux ultérieurs.

Nous allons envisager maintenant les résultats de contrôle faits à l'Institut du Radium de Paris, par M^{me} DOBROWOLSKAIA en collaboration avec KOBOZIEFF. Ces auteurs ont étudié 40 souris dont 38 porteuses de tumeurs parmi lesquelles 35 femelles, 3 mâles et les 2 autres mâles sans tumeur pris comme contrôle. D'après la structure histologique les néoplasmes se répartissent comme suit :

28 adéno-carcinomes de la mamelle ;

1 épithélioma pavimenteux à globes cornés ;

4 sarcomes fuso-cellulaires dont 1 chez un mâle ;

1 sarcome globo-cellulaire ;

3 lymphadénomes (hyperplasie plus ou moins généralisée du système lymphatique) dont 2 chez les mâles ;

1 kyste lymphatique.

En outre, on a trouvé dans un cas des lymphomes du poumon, de la rate et du sein et dans un autre l'hyperplasie du thymus, combiné avec l'adéno-carcinome de la mamelle.

Les dimensions des tumeurs au moment du sacrifice de l'animal et du prélèvement de la peau varient assez sensiblement (de 3 × 3 mm. jusqu'à 27 × 27 mm.), mais la peau au niveau de ces tumeurs était en général bien conservée.

Les principaux faits établis par l'étude de ces auteurs sont les suivants :

1° Le parasite n'a été observé que dans 5 cas dont 4 femelles et un mâle. Les petits nodules épithéliaux galactophoriques qui représentent en particulier pour BORREL, un début de cancérisation ne *sont pas particuliers aux souris parasitées* et s'observent aussi bien sur les autres.

2° Ces nodules paraissent bien caractéristiques de l'épithéliome mammaire au début et ils ont précisément fait défaut dans d'autres lésions (4 cas de sarcomes, 1 de kyste lymphatique, 1 d'épithélioma pavimenteux). Il est probable que ces nodules sont bénins au début et correspondent plus ou moins aux adénomes du sein chez la femme qui peuvent exister longtemps avant de se transformer en cancer (notons en passant que ce dernier fait n'est pas rigoureusement exact et que lorsqu'une malade atteinte autrefois d'un adénome du sein revient avec une tumeur maligne on considère qu'il s'agit d'un processus nouveau).

3° Les 5 cas dans lesquels le parasite fut retrouvé représentaient un lymphadénome aleucémique généralisé, un sarcome fuso-cellulaire et 3 épithéliomes. Ce fait prouve que le parasite (comme BORREL l'avait déjà signalé) peut s'observer dans des lésions différentes et que, par conséquent, aucun effet strictement spécifique ne peut lui être attribué (Objection discutable si l'existence d'un virus venait à être prouvée). D'autre part, nous savons que le *Tænia crassicolis* peut déterminer chez le rat des types différents de tumeurs conjonctives.

4° « La différence, disent les auteurs, entre nos résultats et ceux de BORREL (13 % de trouvailles positives chez nous, et 80 à 90 % chez BORREL) s'explique clairement, croyons-nous, par les conditions dans lesquelles les deux élevages sont maintenus. « Il est remarquable de voir, dit BORREL, que toujours ces tumeurs de la souris surviennent dans les élevages horriblement mal tenus, sales, remplis de vermine : puces, acariens variés, et surtout punaises. Au contraire, les tumeurs qui nous ont servi dans ces recherches sont apparues dans des conditions d'hygiène tout autres, et l'absence de parasites dans la grande majorité des cas fournit une raison de plus en faveur de notre supposition d'un hôte intermédiaire, propagateur de la filaire. Comme les vers intestinaux, les punaises, les cafards, sont complètement exclus de notre élevage, nous croyons que seul un parasite cutané pourrait jouer ce rôle. »

Les 5 cas ayant montré des poux 4 fois et une fois un petit parasite sans doute un Acarien, les auteurs suggèrent que le poux joue peut-être le rôle d'hôte intermédiaire, hypothèse qui n'est pas confirmée par les études de BRUMPT.

SPIRURIDÉS

Genre *Gongylonema*.

GONGYLONEMA NEOPLASTICUM (*Spiroptera neoplastica*).

Ce ver a été découvert par J. FIBIGER en 1913, dans l'estomac du rat (fig. 22).

Ensuite cet auteur a réalisé l'infection expérimentale de la souris par l'ingestion de blattes qui sont les hôtes intermédiaires de ce nématode. On peut donner aux animaux seulement des muscles infectés.

MÉTAMORPHOSES. — Les œufs des vers sont éliminés avec les matières fécales des rats. Quand les blattes (*Pariplanets americana*, *P. orientalis*) ingèrent celles-ci, les embryons sortent des œufs et vont se loger dans les muscles striés du prothorax et des extrémités de ces insectes. Au bout de six semaines environ ou d'un temps plus long, on peut les y trouver à l'état larvaire, enkystés et enroulés en spirale.

Lorsque les rats dévorent les blattes infectées, les larves sont mises en liberté et se fixent dans la partie supérieure du canal alimentaire, particulièrement dans la région cardiaque de l'estomac, où les parasites atteignent l'état adulte au bout de deux mois.

Rôle pathogène. — Le parasite vit chez les rats et les souris dans l'épithélium pavimenteux de la cavité buccale, de la langue, de l'œsophage et de la région cardiaque de l'estomac. C'est dans cette dernière région que se fixent de préférence les spiroptères.

Nous allons envisager successivement d'après les données, minutieusement établies par FIBIGER, les lésions de la langue et celles de l'estomac.

I^o LÉSIONS SPIROPTÉRIENNES

DE LA LANGUE ET DU PHARYNX (fig. 22-23-24).

Ce sont elles qui attirèrent primitivement l'attention du pathologiste danois. En 1903, STAHR annonçait qu'il avait réussi à déterminer le développement de tumeurs sur la base de la langue chez des rats en les nourrissant par de l'avoine qui exerçait une action traumatique répétée. Mais il n'avait pas mis en évidence les métastases et le caractère



FIG. 22, Empruntée à Fibiger. — Spiroptères grandeur naturelle, femelle (1), mâle (2).

FIG. 23, Du même auteur. — Localisation de l'épithéliome spiroptérien sur la langue du rat : vue latérale et vue dorsale.

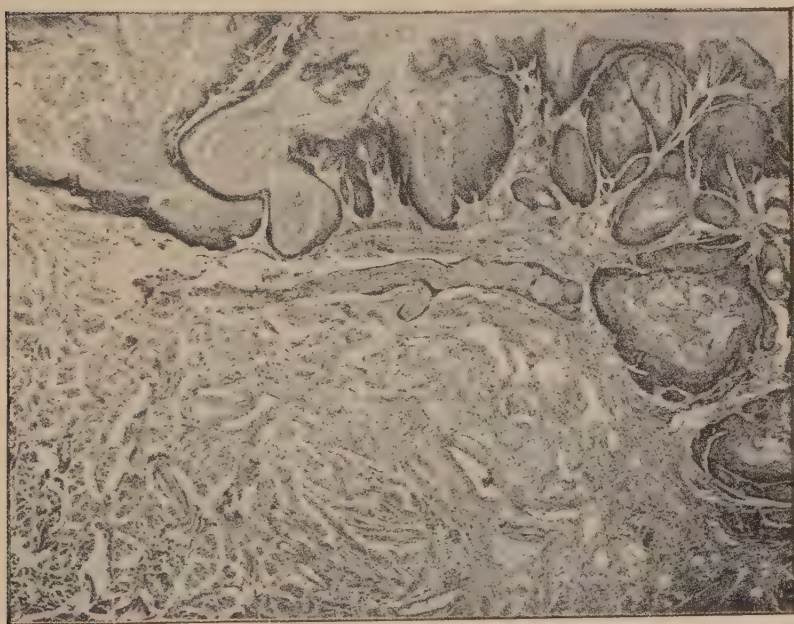


FIG. 24, Du même auteur. — Epithélioma spiroptérien de la pointe de la langue. Envahissement de la gaine d'un nerf par les cellules néoplasiques.

infiltrant, et FIBIGER (1908) de même que SECHER en expérimentant à leur tour ne constatèrent que de simples lésions inflammatoires ou ulcéreuses. D'autre part, Yutaka Kon avait réussi à obtenir chez des lapins nourris à l'aide de lanoline des lésions papillomateuses précancéreuses de la lèvre, de la cavité buccale et de la langue.

C'est dans ces conditions que FIBIGER fut conduit à ses premières recherches expérimentales sur des rats infestés par des spiroptères. Il constata que le processus inflammatoire initial intéressant l'estomac et l'œsophage était très marqué au niveau de la langue et il observa consécutivement 5 cas d'épithéliome en ce point. Les animaux étaient tantôt nourris par des blattes infestées, tantôt traités par des injections de blattes libres introduites dans l'estomac ou dans la cavité buccale. Au total 217 rats pie provenant de souches diverses furent ainsi examinés, un petit nombre fut sacrifié, la plupart moururent spontanément.

Le groupe 1 (61 animaux infestés par des blattes) donna 13 cas de glossite. Le groupe 2 (120 animaux infestés directement par des larves) 42 cas. Ces chiffres donnent la fréquence des lésions au moment de la mort ; *elle a donc été en réalité plus considérable* en raison du caractère temporaire et de la guérison probable dans certains cas.

Quoi qu'il en soit, l'action pathogène des larves libres a été incontestablement plus marquée. Le groupe 3 comprenait 25 animaux sur la langue desquels on appliqua tous les deux ou trois jours 10 à 25 larves durant une période de temps variable. Ici la glossite fut plus fréquente et sévère [17 cas dans lesquels la mort survint toujours avant trois mois]. Le nombre des tumeurs proprement dites fut de trois dans les groupes 1 et 2 et de 1 dans le groupe 3. D'une façon générale, le caractère inflammatoire des lésions et le nombre des parasites vont en s'atténuant à mesure que la survie se prolonge. Cette glossite qui siège surtout à la partie postérieure de la langue au voisinage de l'épiglotte est difficile à observer. FIBIGER avait fait construire dans ce but un petit appareil spécial analogue à un laryngoscope. La muqueuse y apparaît indurée, avec des plis ou des petits nodules sur lesquels on retrouve les parasites, le voile du palais et les piliers et même les joues peuvent présenter un aspect analogue, mais les lésions y sont moins marquées. Dans certains cas, les déformations et l'œdème de la région épiglottique sont assez marquées pour entraîner elles-mêmes la mort.

Histologiquement, les lésions décrites avec détail reproduisent les aspects habituels des réactions inflammatoires dans cette région : leucocytes polynucléaires, lymphocytes moins fréquents, parfois petits abcès microscopiques, nécrose et ulcération superficielle, dilatation

kystique des glandes muqueuses, etc... mais il faut souligner comme assez spéciale l'hyperplasie épithéliale consécutive qui se manifeste par des bourgeonnements dans le chorion sous-jacent et par l'obstruction des canaux excréteurs glandulaires.

Les spiroptères se retrouvent en nombre variable dans les assises superficielles et même en profondeur dans les canaux glandulaires, ils peuvent comme au niveau de l'estomac atteindre leur maturité sexuelle et donner des œufs. A noter enfin la fréquence considérable à la phase ulcéreuse des infections secondaires bactériennes ou mycosiques. En résumé, FIBIGER souligne ici comme plus loin pour l'estomac la distinction des deux processus inflammatoires et cancéreux ; le premier coïncide presque toujours sauf un cas ou deux, avec des lésions analogues de l'œsophage et de l'estomac, le second est un épithéliome épidermoïde de type banal. Les 5 cas qu'il a pu en observer coïncidaient tous avec une lésion gastrique. Dans le cas 5 le cancer siégeait au bout même de la langue et le revêtement de cette dernière était par ailleurs normal sans lésions inflammatoires. A noter qu'au moment de ses premières publications, FIBIGER crut nécessaire d'établir que les deux localisations du cancer étaient également distinctes et que le cancer lingual ne pouvait être considéré comme une métastase ou une greffe de celui de l'estomac. Préoccupé enfin des rapprochements avec la pathologie humaine, il rappelle au sujet du caractère contingent des lésions inflammatoires que le cancer de la langue apparaît parfois après régression ou même disparition de la leucoplasie initiale.

2^o LES LÉSIONS DE L'ESTOMAC (fig. 25-26).

Elles portent exclusivement sur le proventricule à revêtement pavimenteux, le revêtement glandulaire de l'estomac proprement dit qui lui fait suite réagit simplement par des phénomènes inflammatoires ou la nécrose des cellules glandulaires. Les lésions inflammatoires initiales du proventricule présentent les dispositions habituelles ; seules sont intéressantes les lésions hyperplasiques consécutives. Elles ont été minutieusement étudiées par FIBIGER (1) dans les nombreuses tumeurs qu'il

(1) La fréquence très inégale des tumeurs spontanées suivant les diverses localités ou les divers foyers, a servi de point de départ aux études de FIBIGER. Il avait trouvé au cours de l'autopsie de 3 rats sauvages (*Mus. decumanus*) la cavité gastrique fortement diminuée et les parois très épaissies

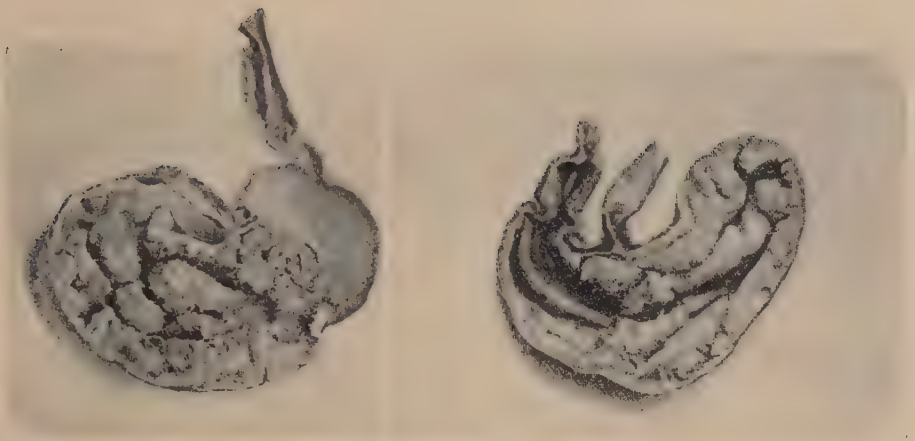


FIG. 25, Du même auteur. — Figure juxtaposant les aspects macroscopiques de deux estomacs de surmulot avec épithélioma spiroptérien (à gauche) et simple papillomatose inflammatoire (côté droit). Dans les 2 cas, les lésions intéressent exclusivement le proventricule.

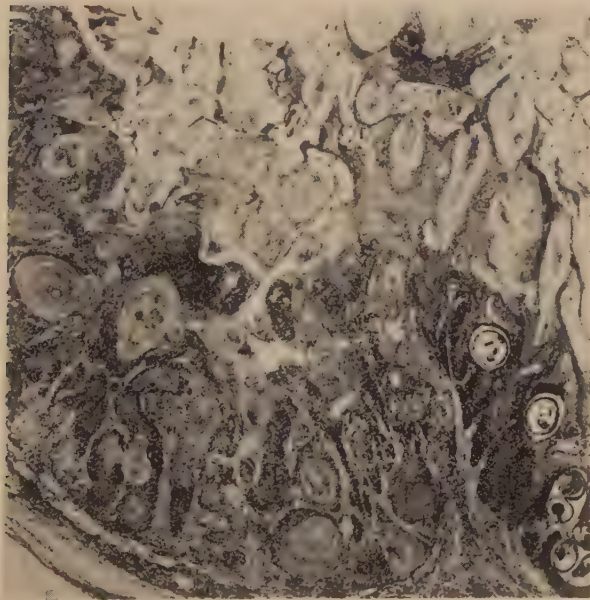


FIG. 26, Du même auteur. — Vue d'ensemble de l'épithélioma spiroptérien chez un rat-pie infesté expérimentalement par l'ingestion de blattes. Epithélioma épidermoïde à volumineux lobules. Parasites sur le côté droit de la figure.

a pu réaliser (près d'une centaine) et nous lui empruntons le résumé suivant qu'il en donne dans sa démonstration de 1921 :

« Peu à peu l'épaississement augmente, la muqueuse se plisse en se couvrant de saillies longitudinales, de petits nodules papillaires et de végétations polypeuses. Dans les cas les plus prononcés on voit les excroissances énormes faire saillie dans la cavité du cul-de-sac de l'estomac de manière à remplir cette cavité plus ou moins complètement. L'examen au microscope montre que les altérations sont en partie dûes à une prolifération énorme des épithéliums qui contiennent les spiroptères. L'épithélium montre une tendance accusée à croître vers la profondeur. Cette croissance en profondeur est très souvent hétérotopique. Elle traverse la muscularis mucosae et vient s'enfoncer dans la sous-muqueuse où se constituent des cryptes en forme de diverticules, tapissées de couches épithéliales. Les diverticules peuvent atteindre la grosseur d'un petit pois ou plus. Mais on constate aussi l'existence de phénomènes inflammatoires aigus ou chroniques intéressant surtout la muqueuse et la sous-muqueuse et qui souvent sont très prononcés.

Les lésions proviennent donc d'une prolifération excessive et très souvent hétérotopique de l'épithélium, accompagnée de phénomènes inflammatoires, et dans les cas accusés de papillomatose.

Mais dans un grand nombre de cas on observe en outre des altérations de nature différente. Certaines parties de l'épithélium du cul-de-sac présentent au microscope une croissance en profondeur dont le type est exactement celui des cancéroïdes. La muqueuse et la sous-muqueuse sont envahies par des bourgeons et des îlots épithéliaux contenant des globes perlés, et dont la croissance envahissante s'étend jusqu'à la musculaire. Ce sont là des lésions carcinomateuses du type de l'épithéliome malin. »

Au total sur 116 rats pie ainsi infestés par les spiroptères, les résultats ont été les suivants : les animaux ont survécu de 30 à 298 jours. Sur les 14 qui vécurent de 30 à 44 jours aucun cas de tumeur. Sur les 102 autres, au contraire, 54 portaient des lésions épithéliomateuses parfois multicentriques. Pour pouvoir établir avec précision la topographie et le mode d'origine des lésions, la région proventriculaire était débitée en coupes sériees. FIBIGER insiste sur la *délimitation toujours nette de l'épi-*

par une tumeur. Il examina alors un lot de 1.444 animaux (*Mus decumanus*, *M. rattus*, *M. alexandrinus* et rats de laboratoire) et 11 seulement, *Mus decumanus* montrèrent des petits papillomes du volume d'une tête d'épingle. Aucun de ces animaux ne contenait de Nématodes. Par contre, en examinant les rats d'une autre localité il trouva sur 61 animaux, 40 porteurs de Nématodes dont 18 avec lésions qui, dans la moitié des cas, représentaient nettement des tumeurs. On pouvait donc conclure au lien étiologique avec le parasite et son expérimentation s'attacha à le démontrer.

thélioma vis-à-vis du revêtement normal du voisinage. Même dans les cas de nodules pluricentriques surpris au début ; le cancer vrai et les hyperplasies collatérales sont bien distincts. Les nodules s'accroissent exclusivement, par eux-mêmes, conformément à la doctrine ancienne de Ribbert. Le nombre des spiroptères rencontrés dans ces lésions gastriques est très variable. Initialement le pathologiste danois avait cru observer un rapport entre le nombre des parasites et le degré des lésions épithéliales ; mais il a reconnu ultérieurement que même dans les cancers précoces les spiroptères pouvaient disparaître secondairement par élimination. Il a vérifié d'autre part, qu'ils peuvent vivre et se reproduire dans le pro-ventricule pendant plus d'un an. Voici, à ce sujet, les constatations faites dans deux séries.

a) Dans une série de 52 rats ayant survécu à l'infestation de 6 à 12 semaines, 48 dont 29 avec cancer, abritaient chacun, au moins plusieurs parasites ; dans les quatre autres les parasites étaient plus rares, les lésions gastriques limitées à de simples hyperplasies.

b) Sur 50 rats ayant survécu plus longtemps, 19 dont 9 porteurs de la tumeur montrèrent tous des parasites assez nombreux, les 31 de l'autre lot, dont 16 avec cancer, n'en présentaient qu'un ou deux. Ces variations restent donc difficiles à interpréter car le nombre initial des parasites dans les blattes servant à l'infestation est lui-même inégal. L'élimination passive par les fragments épithéliaux desquamés doit également entrer en ligne de compte autant que la migration active. Mais au total il est établi qu'après quelques semaines, le nombre des spiroptères est considérablement réduit, et ce fait se constate également au niveau des lésions linguales, et FIBIGER le note également dans les souris dont il va être question plus loin. Ces observations rapprochées des cas de disparition précoce confirment, comme BORREL l'a souligné, que *le processus cancéreux déclanché par la présence temporaire d'un parasite peut se poursuivre après sa disparition.* De même FIBIGER a bien établi qu'il n'existe pas un rapport constant entre la présence et surtout le degré des phénomènes inflammatoires et le cancer ultérieur. *Celui-ci peut manquer dans des ventricules à lésions inflammatoires intenses avec parois épaissies et polypoïdes, et des petits cancers d'emblée pluricentriques s'observent sur l'organe en apparence normal sans stade papillomateux intermédiaire et préalable.* FIBIGER, fait important, n'attache donc pas ici à l'état précancéreux la signification qui lui est généralement reconnue dans la genèse des cancers d'irritation chronique. Il insiste au contraire ici, comme pour la langue, sur la distinction de l'hyperplasie et de la tumeur vraie.

Métastases. — Elles affectent le même type que la tumeur primitive. On y retrouve la prédilection pour les poumons bien connue dans les tumeurs malignes des rongeurs. Après des coupes en série, ces nodules pulmonaires ont été ainsi trouvées dans 6 cas sur 33. « Une fois seulement, ajoute FIBIGER, j'ai trouvé une métastase dans un ganglion rétro-péritonéal de la dimension d'une tête d'épingle. Dans deux cas de carcinome lingual, il y avait des métastases typiques dans les vaisseaux lymphatiques péri-neuraux de la langue. Ces métastases dont la structure correspond exactement à celle des tumeurs primitives ne contiennent jamais de spiroptères. »

La transmission des spiroptères à la souris blanche a déterminé des lésions d'inflammation aiguë et d'hyperplasie papillomateuse consécutive identiques à celles du rat, mais le cancer put être observé sur 107 animaux d'expérience dont 56 seulement avaient survécu au delà de 45 jours : 17 de six semaines à deux mois, 8 de trois à six mois ; 18 de six à douze mois ; 13 d'un an à 20 mois. FIBIGER rappelle à ce propos que les souris atteignent exceptionnellement l'âge des vieux rats (3 ans) et que l'âge de 4 mois est déjà chez elles l'âge des tumeurs spontanées. Il reconnaît d'ailleurs que cet échec aurait pu être évité si les souris avaient pu vivre plus longtemps et surtout si elles avaient été plus âgées au moment de l'infestation. Il note à ce propos que des cas spontanés de cancer du proventricule s'observent parfois chez la souris (SLYE, LITTLE et TYZZER) dans des lots à longévité. Ces considérations le déterminèrent à tenter une nouvelle série expérimentale de 100 souris âgées. Elle fournit trois cas de tumeurs superposables à celles du rat ; dans le premier, la souris âgée de 18 à 20 mois mourut 365 jours après l'infestation, le segment glandulaire montrait une hyperplasie adénomateuse ; dans le second cas, l'animal âgé de deux ans meurt au bout de 482 jours. Epithéliome très malin dont les métastases péritonéales purent être greffées pendant plusieurs générations. Animal n° 3, mort à l'âge de 15 mois après 410 jours par péritonite due à la perforation de la paroi gastrique. Métastases pulmonaires de la grosseur d'un grain de chènevis.

En résumé, il résulte de ces faits que le cancer spiroptérien ne *serait pas lié aussi étroitement aux états précancéreux qu'on pourrait le supposer théoriquement*. Il est plus difficile à obtenir chez la souris et exige une période de latence ordinairement plus longue mais présente, par contre une malignité (caractère infiltrant et métastases) plus grande que chez le rat.

En dehors de l'œsophage et de l'estomac l'immunité des autres organes

au cancer spiroptérien paraît complète (1) ; l'œsophage en particulier, n'a montré que des lésions inflammatoires. Toutefois, FIBIGER ne manque pas de signaler les cas de tumeurs observées dans d'autres organes sur ses animaux d'expérience. Par exemple, un ostéosarcome des os avec métastases chez le rat (étudié par Secher Zeitsch. fur Krebsf., 1917) et chez la souris trois tumeurs de la mamelle, variété il est vrai banale.

En ce qui concerne la pathogénie, il faut souligner des résultats positifs obtenus par l'application directe du parasite au niveau de la langue, par exemple, et l'échec complet qu'ont donné au contraire, les essais de greffe dans la langue et dans la paroi gastrique de tissu néoplasique broyé ou filtré. Nous y reviendrons dans les conclusions générales. Ajoutons maintenant quelques mots au sujet d'une autre espèce gongylonema pulchrum (Moleis 1857) ou gongylonema hominis (Stiles, 1921). Ce ver parasite du porc et du sanglier et dont l'évolution est peu connue aurait été observé aux Etats-Unis dans 3 cas de tumeurs des lèvres, mais il ne s'agit pas de néoplasie vraie (WARD, J. of. Parasit., t. III).

Genre *Habronema*.

HABROMENA MEGASTOMUM.

Détermine chez les Equidés des tumeurs inflammatoires du cul-de-sac droit ou glandulaire de l'estomac.

Aspect macroscopique : Série de tuméfactions qui siègent dans la sous-muqueuse et présentent plusieurs pertuis et fistules, dont une principale, qui aboutissent profondément dans les cavités anfractueuses occupées par les parasites. Ces derniers de forme grêle et agglomérés en pelotons se laissent, par la pression, expulser facilement du magma puriforme ou caséiforme remplissant les cavités.

La structure et l'évolution de ces nodules ont été suivies par PETIT et GERMAIN qui ont noté également la genèse consécutive d'hyperplasies ou d'adénomes périvermineux aux dépens des glandes gastriques (*Bull. Soc. Anat.*, juillet 1907, p. 70). Jusqu'ici aucun cas d'épithéliome à étiologie vermineuse n'a été signalé.

(1) On peut trouver sur un même animal l'épithéliome spiroptérien et le sarcome à Cysticerque du foie. FIBIGER, dans un cas a pu constater que l'épithéliome était le plus récent. Eikhen vient d'en constater un nouvel exemple (*C. R. S. Biol.*, t. 83, p. 695).

Genre *Physaloptera*.

PYHSALOPTERA TUMEFACIENS

Détermine dans l'estomac du singe des lésions hyperplasiques de l'épithélium allant jusqu'au stade de l'adénome. Les tumeurs atteignent les dimensions de petits pois ou de noisettes. Les vers sont attachés à la muqueuse ou même aux végétations polypeuses produites par leur présence (Voir fig. 8, Précis Brumpt, 1927, p. 39 et fig. 389, p. 783).

PHYSALOPTERA TURGIDEA

A été trouvé par Fox dans les estomacs de 13 opossums. A l'autopsie cet auteur constata des zones hypertrophiques et papillomateuses de la sous-muqueuse.

FILARIDÉS

Genre *Onchocerca*.

Plusieurs espèces de ces filaires déterminent des lésions inflammatoires diverses chez les Mammifères au niveau de la peau, des voies lymphatiques, etc.

Onchocerca volvulus, chez l'homme : élephantiasis.

Onchocerca reticulata, chez le cheval : lésions cutanées. Jusqu'ici aucun cas de tumeur vraie n'a été observée.

ASCARIDÉS

Genre *Ascaris*.

ASCARIS LUMBRICOIDES

Parasite de l'intestin grêle chez l'Homme. Peut provoquer l'entérite chronique par l'irritation de la muqueuse et consécutivement un épithéliome.

OXYURIDÉS

Genre *Enterobius*.

ENTEROBIUS VERMICULARIS

Parasite de l'intestin grêle de l'homme et de la peau du périnée causant l'inflammation et ensuite l'hyperplasie de la muqueuse.

OXYURIS CURVULA

Habite l'intestin du cheval, produit des foyers d'hyperplasie hépatique.

HETERACHIS ISOLONCHE

(Voir Tumeurs des oiseaux, p. 125).

RHABDITIDÉS

Genre *Strongyloïdes*.

STRONGYLOIDES STERCORALIS

Syn : *Anguillula stercoralis* et *A. intestinalis* (Bavay, 1877). — Parasite vivant dans le tube digestif de l'homme. FRANCHINI dans *Néoplasmi* (1926) mentionne 2 cas de cancer vérifiés par l'autopsie (estomac et intestin) dans lesquels il a rencontré ce parasite associé à des *Giardia intestinalis*.

STRONGYLIDÉS

Genre *Æsophagostomum*.

ÆSOPHAGOSTOMUM BRUMPTI

Au cours d'une mission en 1902, en faisant l'autopsie d'un nègre de 33 ans (rives du fleuve Omo) BRUMPT a trouvé ce parasite qui avait produit dans la paroi du cæcum et du côlon plusieurs kystes variant de

la grosseur d'un pois à celle d'une noisette. Ces kystes étaient remplis d'une masse hémorragique contenant un ver femelle agame. Chez le singe, l'auteur a constaté que ce ver ne produit que des nodules de petite taille. JOYEUX, en administrant du thymol a des nègres de la Haute-Guinée a obtenu 2 fois la forme adulte de cette espèce.

ÆSOPHAGOSTOMUM STEPHANOSTOMUM

Habite le gros intestin du gorille. RAILLIET et HENRY ont trouvé une variété de ce parasite chez le Chimpanzé. WOLFERSTON THOMAS en a rencontré une autre variété chez un prisonnier de Manaos au Brésil. Ils étaient situés dans des nodosités de la paroi du tube digestif. Ces tumeurs au nombre de 187 réparties dans l'intestin grêle et le gros intestin étaient parfois assez volumineuses pour diminuer la lumière de l'intestin. Elles renfermaient chacune soit un ver mâle, soit un ver femelle.

ÆSOPHAGOSTOMUM COLUMBIANUM

La larve de ce parasite habite l'intestin du mouton et y produit de petits nodules fibromateux.

ÆSOPHAGOSTOMUM RADIATUM

Larve parasite de l'intestin des Bovins produisant également des nodules fibromateux.

METASTRONGYLINÉS

Strongylus divers chez le mouton.

Relations de la strongylose bronchique et pulmonaire avec le cancer.

On connaît depuis longtemps chez les animaux domestiques et spécialement les herbivores des lésions déterminées dans les bronches et le parenchyme pulmonaire par des Nématodes. Ces derniers appartiennent presque toujours aux genres *Strongles*.

Les épizooties qu'ils déterminent frappent les Bovidés (1), les esqui-

(1) Consulter pour ces derniers le travail de Carpentier Dubosc, thèse vétérinaire, Paris 1928, édition de la Société de Pathologia comparée.

dés, les porcins, les chèvres et spécialement les moutons. Chez ces derniers on observe suivant les cas la bronchite, la pneumonie et le plus souvent la broncho-pneumonie. La multiplicité des parasites est établie depuis longtemps. Dans le traité de Neumann on distinguait déjà 8 espèces de *Strongyles* vivant dans les voies respiratoires des mammifères domestiques.

Chez le mouton on en trouve 6 :

1^o *Strongylus (Dictyocaulus) filaria*.

2^o *Strongylus (Synthetocaulus) rufescens*.

3^o *S. Ocreatus*.

4^o *S. Unciphorus*.

5^o *S. linéaris*.

6^o *Strongylus (Synthetocaulus) Capillaris (Pseudalius ovis pulmonalis)* ou mieux *Muellerius capillaris* dans la nomenclature récente.

Cette variété est la plus importante. Décrite en 1889, par MUELLER qui la place dans le genre *Pseudalius*, elle fut rattachée en 1907 par RALLIET et HENRY à leur genre *Synthetocaulus*. En 1927, Cameron propose de l'isoler et crée le genre *Muellerius*, ce qui est d'ailleurs conforme aux vues actuelles d'HENRY (communication orale du professeur d'Alfort). Tout récemment (1929) un parasitologue anglais MORGAN vient de préciser ses stades larvaires et son cycle évolutif.

Les deux variétés les plus fréquentes et souvent associées dans la bronchite vermineuse du mouton, sont : *Str. filaria* et *Str. capillaris*. En Allemagne STRÖSE a trouvé *Str. capillaris* dans 66 % des moutons abattus. Si le rôle cancérigène devait être confirmé il serait important d'élucider quel est le parasite spécialement en cause.

La strongylose broncho-pulmonaire a très souvent donné lieu à de grandes épidémies meurtrières. Ainsi, dans la région de Buenos-Ayres, elle a tué les trois quarts des moutons de 1883 à 1886 et dans certaines années, au Maroc, environ la moitié. Les lésions bronchiques et pulmonaires sont souvent associées sur le même animal mais en dehors même des endémies la fréquence de l'infestation pulmonaire est considérable. Elle peut d'ailleurs rester silencieuse ou se borner à une symptomatologie assez fruste. Ordinairement on observe des lésions de bronchite ou de broncho-pneumonie ou de pneumonie.

Les animaux sont surtout frappés au printemps et en été, les jeunes font généralement des lésions bronchiques, tandis que la pneumonie se développe de préférence chez les adultes. L'animal atteint offre à la période d'état des signes de bronchite aiguë et rejette au cours des quintes de toux des paquets de mucosités renfermant des vers ou des embryons.



FIG. 27. — *Bronchite vermineuse par strongylose chez une vieille brebis.*

Evolution néoplasique secondaire Epithélioma issu de petits canaux bronchiques (partie supérieure de la figure) A l'extrémité opposée alvéolite desquamative, éléments cellulaires clairs à noyaux irréguliers. Dessin à la chambre claire d'après une préparation d'Aynaud.

La mort survient au bout de 8 à 16 semaines par asphyxie ou cachexie (anémie, amaigrissement).

Cycle évolutif.

Il est loin d'être complètement éclairci en dépit des études récentes de M^{me} VON LINDEN et de ZENNECK en Allemagne, de MORGAN en Angleterre, etc... On admet généralement que les œufs et les embryons peuvent être mis en liberté directement (jetage, expectoration) ou bien après avoir été avalés et dans ce cas ils sont éliminés avec les excréments.

Selon RICHTER, les œufs expectorés ne pourraient pas pousser plus loin leur développement et le passage à travers le tube intestinal serait absolument nécessaire pour la croissance régulière des embryons (chaleur, humidité, etc...). Mais l'existence d'un hôte intermédiaire est toujours incertaine. Le fait acquis, c'est que l'animal peut être contaminé sans sortir de son étable (eau). Les jeunes agneaux peuvent être infestés soit par la mère au cours de l'allaitement, ou peut-être même, déjà, dans la vie intra-utérine. Dans le sol (étables, prairies, etc...) les embryons peuvent rester vivants plusieurs mois aussi bien dans les périodes sèches que dans les périodes humides. M^{me} VON LINDEN, NEVEU LEMAIRE et la plupart des auteurs concluent que le passage des parasites de l'intestin dans les poumons s'effectuerait par voie sanguine ; on a d'ailleurs retrouvé des larves dans le sang du cœur.

La localisation des parasites dans les poumons varie suivant les variétés : *Str. capillaris* se cantonne de préférence dans les alvéoles, les autres recherchent les grosses bronches où leurs larves atteignent la maturité.

Anatomie pathologique.

Ce sont suivant les cas les lésions habituelles de la bronchite, de la pneumonie, de la broncho-pneumonie. La forme la plus fréquente est celle qui présente des petits placards sous-pleuraux localisés au niveau de l'extrémité supérieure et des bords du poumon, les bases restant intactes. A l'intérieur des placards ou isolés, on trouve des nodules qui peuvent subir la caséification et même la calcification. A côté de cette variété noduleuse ou pseudo-tuberculeuse il faut noter comme moins fréquente une variété de pneumonie lobulaire correspondant ordinairement à l'obstruction des grosses bronches par des strongles adultes et une variété diffuse (pneumonie exsudative de BOLLINGER)

dans laquelle les œufs et les embryons se sont répandus par milliers dans le parenchyme.

D'une façon générale et quelle que soit la variété du parasite les réactions du revêtement alvéolaire sont beaucoup plus marquées lorsque les embryons sont devenus libres et c'est surtout à ce stade que l'on observe des hémorragies. Il n'y a pas lieu ici de décrire en détail l'évolution histologique dans ses diverses variétés et les diverses modalités des lésions chroniques qui persistent dans certains cas.

La question de la transformation néoplasique qui nous intéresse seule n'avait jamais été envisagée jusqu'à ces dernières années (1). Les premières observations sont celles du bactériologiste français AYNAUD, directeur du laboratoire de bactériologie de Chartres qui s'est livré à des investigations patientes dans la région de la Beauce (C. R. Soc. Biol., 1926, t. 95, p. 1540).

« J'ai pu, dit-il, autopsier 3 brebis cachectiques provenant d'une même exploitation et présentant des lésions identiques. Les poumons étaient remplis de masses lardacées, dures, du volume d'un pois à celui d'un poing. Dans deux cas les larves de Nématodes existaient dans les coupes des bronches, elles manquaient dans celui où les lésions étaient les plus anciennes. »

Histologiquement on constatait d'une part des lésions d'alvéolite, d'autre part des foyers d'apparence tumorale constitués par des boyaux d'épithéliums cylindriques d'origine manifestement bronchique, mais l'absence de métastases (les ganglions bronchiques n'avaient pas été examinés) ne permettait pas de se prononcer sur la nature de cette prolifération bronchique d'aspect adénomateux. Peu de temps après, AYNAUD put disposer d'une brebis provenant d'un autre troupeau infesté de bronchite vermineuse et qui présentait des lésions pulmonaires. Il rechercha la généralisation ganglionnaire et put retrouver d'une part dans un ganglion bronchique des formations épithéliomateuses de type glanduliforme, identiques à celles du poumon et d'autre part une *volumineuse métastase sous-cutanée dans la région lombaire*.

(1) Signalons qu'un auteur suisse GRUMBACH (*Bull. As. Cancer*, 1926 et *Frankf. Z. f. Path.*, 1925) a étudié chez le cobaye des lésions pulmonaires produites à l'aide d'un bacille isolé de plusieurs cas humains de maladie de Hodgkin. Sur 37 cobayes 4 montrèrent des tumeurs qui, dans un cas, représentaient le chondro-adénome en dégénérescence cancéreuse. Ces résultats et, en particulier, ce diagnostic histologique nous paraissent appeler des recherches de vérification. Ces expériences sont les seules à notre connaissance dans lesquelles on ait obtenu des tumeurs pulmonaires en partant d'un agent infectieux.

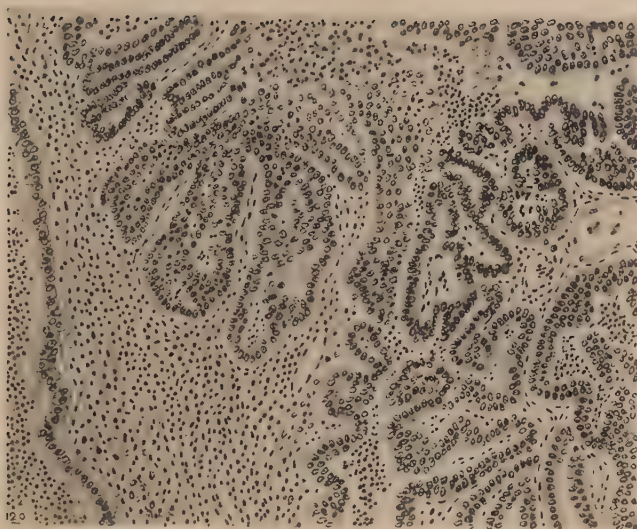


FIG. 28. — Mêmes cas. — Vue d'ensemble prise sur un nodule métastatique sous-cutané de la région lombaire. Epithéliome kystique offrant par places l'aspect papillaire.

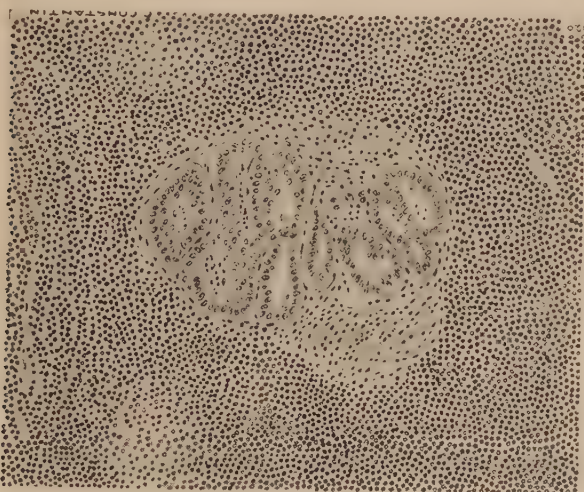


FIG. 29. — Mêmes cas. Métastase dans les ganglions lymphatiques du médiastin.

Grâce à l'extrême obligeance de l'auteur qui a bien voulu mettre des coupes à notre disposition, nous pouvons reproduire ici dans les figures 27, 28, 29 les dispositions de ce cas princeps.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur l'importance de ces observations qui ouvrent un champ nouveau dans l'étude du parasitisme cancérigène. Elles devront d'ailleurs être poursuivies et continuées sur un matériel plus étendu afin d'éliminer l'objection constituée par l'absence de parasites dans ce dernier cas, ainsi que dans le troisième de la première série. AYNAUD fait remarquer avec raison, dans la note dont nous avons cité quelques extraits que la disparition des parasites aux stades avancés de la cancérisation a déjà été notée dans le cancer spiroptérien du rat. Néanmoins on ne manquera pas d'objecter que le cas d'épithélioma avec métastases, représentait simplement une tumeur spontanée du poulmon et n'avait rien à voir avec les strongles. Il est donc indispensable de rechercher systématiquement sur les vieux animaux la fréquence du cancer du poulmon et ses stades de début en comparant des lots d'animaux indemnes de strongles et d'autres parasites ou l'ayant été.

Provisoirement l'opinion d'AYNAUD d'après laquelle l'origine vermineuse du cancer pulmonaire a échappé aux auteurs par ignorance des antécédents des sujets nous paraît la plus vraisemblable parce qu'il connaissait parfaitement lui-même l'état des élevages qui lui ont fourni son matériel.

TRICHOSTRONGYLINÈS

Genre *Trichostrongylus*.

TRICHOSTRONGYLUS AXEI (Cobbold).

Ce parasite habite dans la muqueuse gastrique du cheval et de l'âne, développant de l'hyperplasie et des adénomes isolés ou confluent aux dépens de la muqueuse du cul-de-sac glandulaire (gastrite hypertrophique plus ou moins comparable au polyadénome en nappes de la pathologie humaine). Les parasites parfois très nombreux sont situés dans la lumière même des glandes. On n'a trouvé jusqu'ici aucun cas de tumeur maligne (1).

(1) Voir Etude d'HENRY : Le rôle du *Trichostrongylus axei* dans la gastrite hypertrophique du cheval (Soc. Centr. Med. Vét., 18 janv. Bull., t.LXXXVI, pp. 64-66). — Etude histopathologique de PETIT et GERMAIN (Soc. Anat. juillet 1907, p. 537); Adénome volumineux de l'estomac du cheval (*Id.*, p. 542), Gastrite chronique hypertrophique du cheval.

TRICHINELLIDES

Genre *Hepaticola*.

HEPATICOLA HEPATICA

Parasite du foie du rat et de la souris (1). Par ingestion des œufs du Nématode on obtient l'infection expérimentale chez le rat, le chien et la souris ; par contre pas d'évolution complète chez le lapin et le cobaye et aucune infection chez le chat. Le parasite est fréquent chez divers mammifères notamment chez les Muridés.

Rôle pathogène. — Dès le 27^e jour après l'infection, on trouve des œufs déposés dans la paroi hépatique. Dans les infections intenses, l'infection toxique est très évidente. Dans des cas plus chroniques, la cirrhose du foie se développe. La cirrhose du foie chez les rats a été décrite par BEATTI. Un cas est connu dans la pathologie humaine (un soldat mort aux Indes) chez qui le ver fut trouvé dans la périphérie de l'abcès du foie.

Fox a trouvé l'*Hépaticola hepatica* dans le foie du chien de prairie (rongeur). Les lésions du foie indiquaient le long cours de la maladie.

Hepaticola gastrica (ou *H. cancérigène*) (BEATTI). — Ver adulte identique à *H. hépaticola*, mais les œufs sont différents (BAYLIS).

Habite l'œsophage et le proventricule du rat, et entraîne dans ce dernier la formation d'un épithélioma (fig. 27) analogue à celui du gongylonema et qui a été mis en évidence par BEATTI dans une série d'études importantes. Jusqu'alors la présence de trichiuris était bien connue (en particulier de FIBIGER et de WASSINK), mais son rôle cancérigène paraissait nul. BEATTI a observé 12 cas d'épithéliomes dont 8 coexistaient avec des lésions du foie dues à *H. hepatica*. Il a minutieusement décrit et figuré la topographie du parasite à la fois dans l'œsophage où elle n'en-

(1) Des *Hepaticoles* rattachées à l'espèce *Hepaticola hepatica* ont été observées dans le foie du lapin par HENRY (communication orale) ainsi que par Lebert, dans le foie du lièvre par Nicoll (1911), dans le foie de *Golunda campaneae*, muridé africain, par Joyeux, Gendre et Baer. En outre Gasperi (1913), Troisier et Deschiens (1928 et 1930) ont observé chez le chimpanzé 4 cas d'infestation du foie avec réaction cirrhotique. L'*Hepaticola* observé chez le chimpanzé a des œufs morphologiquement distincts de ceux observés chez les autres *Hépaticoles*. Troisier et Deschiens ont désigné le parasite sous le nom d'*Hepaticola anthropopitheci* (1928).

traîne pas de tumeurs et dans le proventricule, et il souligne comme caractères distinctifs, par rapport à l'épithéliome spiroptérien de FIBIGER, le caractère moins accentué du papillome initial. La coexistence d'un sarcome distinct de la sous-muqueuse, la rareté de l'épithéliome dans les métastases ganglionnaires contrastant ici avec celle du sarcome dans les nodules pulmonaires. Un autre caractère particulier est la disparition de l'épithélioma au niveau de la zone ulcérée qui se trouve ainsi constituée exclusivement par le sarcome sous-jacent. On peut se demander à ce propos, bien que l'auteur ne l'envisage pas, si ce sarcome ne serait pas un myome malin. La confirmation de ce rôle cancérigène est apportée par quelques observations d'autres auteurs : BONNE, en Italie, en a étudié un cas sur un rat, et il propose le terme de *H. gastrica*; UYEHAMA (1018) a observé des lésions allant du papillome à l'épithéliome. VOGEL (1930) a essayé de reproduire expérimentalement les lésions en introduisant par la bouche des œufs. Il préfère également le nom de *H. gastrica* d'accord avec BAYLIS.

Malgré les réserves qu'on peut faire sur la malignité des lésions dans certains cas précédents, en particulier ceux de VOGEL (1), les conclusions de BEATTI paraissent confirmées, les divergences portent seulement sur la terminologie et les variétés du parasite. HUYEYAMA reconnaît 5 variétés d'après les caractères morphologiques et biologiques du parasite et surtout de ses œufs. Et il donne, pour ces derniers un tableau comparatif que nous résumerons ci-dessous. D'une façon générale les auteurs, et en particulier TEUTSCHLAENDER, identifient *H. cancérogène* avec *H. gastrica*.

CARACTÈRES DES ŒUFS DANS LES DIVERSES VARIÉTÉS D'HEPATICOLA.

	Longueur	Largeur
<i>H. Cancerogena</i> (Beatti).....	64 μ	29 μ 2
Couche externe striée transversalement ; interne hyaline.		
<i>H. Hepatica</i> (Hall, d'après Uyeyama).....	55 μ	30 μ 8
Surface rugueuse (comme tortue) deux couches.		

(1) VOGEL a fait ingérer des œufs à de jeunes rats pie. Les rats C. et D. reçurent les œufs provenant de matières fécales : les seconds seuls montrèrent du cancer 86 jours après. A et B reçurent des œufs provenant de l'estomac : A. présentait un cancer au bout de 95 jours. On ne trouva en aucun cas les parasites ou leurs œufs, ce qui peut s'expliquer facilement par la desquamation et l'élimination des assises internes de la tumeur épithéliale.

	Longueur	Largeur
<i>H. gastrica</i> (Baylis d'après Uyeyama).....	75 μ 5	30 μ
Surface avec lignes formant un réseau. Deux couches.....		
<i>H. Muris</i> n. sp. (Uyeyama).....	63 μ 5	30 μ 1
Une seule couche à surface lisse avec ligne noire caractéristique.		
<i>H. soricicola</i> n. sp. (Nishigori).....	72 μ	28 μ 8
Deux couches, surface lisse.		
<i>H. anthropopitheci</i> (Trosier et Deschiens, 1928)	51 μ 5	29 μ

Le problème purement zoologique de l'unicité ou de la pluralité de ces parasites ne nous retiendra pas ici. Il doit faire l'objet d'une mise au point prochaine de Brumpt.

Genre *Trichinella*.

TRICHINELLA SPIRALIS

Parasite de l'intestin grêle observé chez beaucoup de mammifères et dont les larves viennent après migration s'enkyster dans les muscles. Les femelles peuvent, avant d'évacuer leurs embryons, migrer hors de l'intestin jusque dans le mésentère et les ganglions lymphatiques. Les embryons ainsi mis en liberté à ce niveau ou dans l'intestin peuvent présenter des migrations diverses dont le mécanisme est discuté (système porte suivant les uns, voies biliaires suivant les autres). Finalement, ils arrivent dans le cœur droit et de là sont disséminés par la circulation pulmonaire et le cœur gauche en des points très divers du système artériel. « Ces embryons, écrit BRUMPT, plus grêles que ceux de la *Wuchereria bancrofti* pourraient facilement passer partout comme ces derniers, mais un tactisme particulier les détermine à quitter les capillaires et à émigrer dans le tissu conjonctif voisin. » Ainsi s'effectue l'envahissement des muscles striés à l'exception du cœur qui n'est atteint que dans les cas d'infestation intense. Les régions les plus souvent atteintes sont les muscles intercostaux, le diaphragme, la langue, le cou et l'œil. Les kystes qui s'y développent peuvent contenir pendant très longtemps des larves vivantes (5, 10 et même 24 ans chez l'homme) mais généralement la calcification s'effectue au bout de quelques mois. La symptomatologie des accidents, ordinairement temporaires, de la trichinose est bien connue ; nous n'avons à indi-

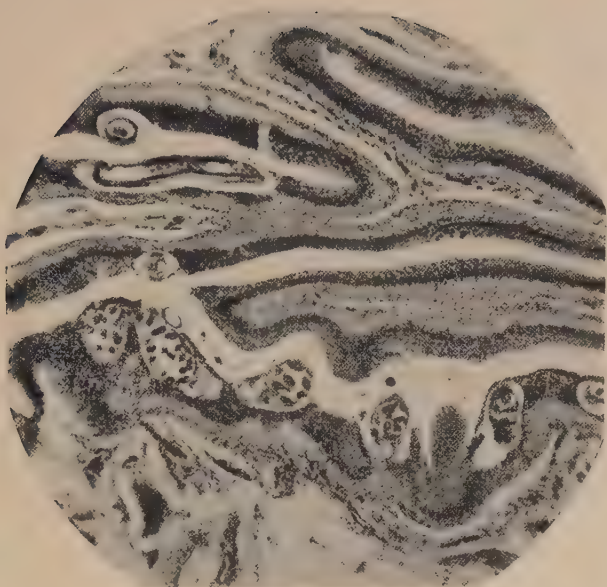


FIG. 30, Empruntée à Beatti. — On voit côte à côte au niveau du proventricule, l'épithéliome de type épidermoïde renfermant par places des parasites et le sarcome malin sous-jacent.

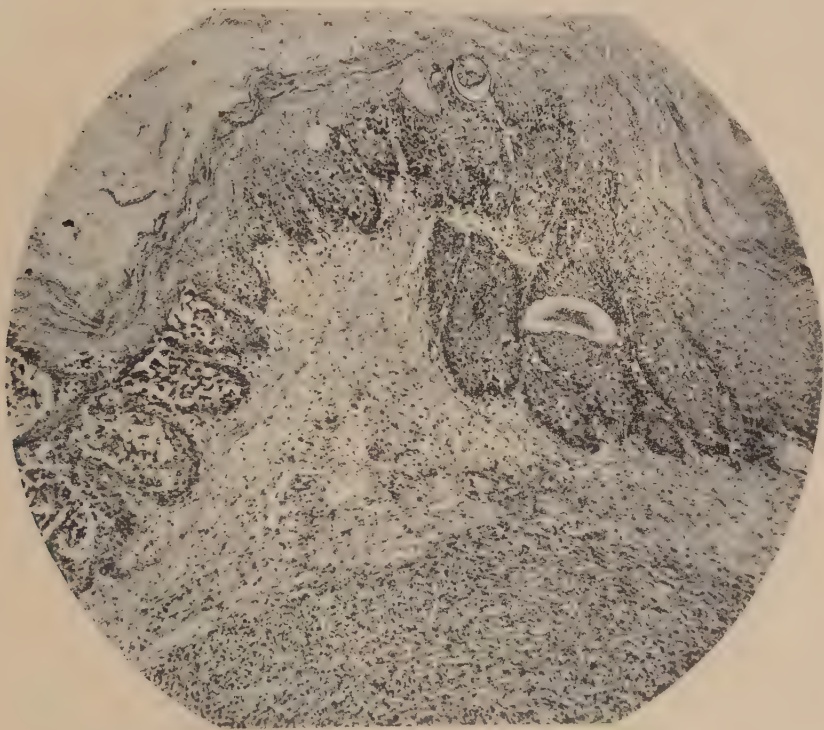


FIG. 31, Empruntée à Lowenstein. — Représente un stade de début de la prolifération de l'épithélium vésical chez le rat infesté par *Trichosoma*. Nombreux parasites visibles.

quer ici que les observations jusqu'à présent très rares dans la littérature dans lesquelles le parasite paraît avoir déterminé une tumeur.

Dans ces divers cas, c'est la présence du parasite dans les muscles qui a été le point de départ de la tumeur des organes voisins, mais il n'a pas toujours été retrouvé dans la néoplasie elle-même.

Nous avons à signaler ainsi 4 cas anciens de carcinome mammaire chez la femme (KLOPSCH, GROTH, LISTOW, STRANDGAARD), un cancer de la plèvre (BABES), un de la peau. Dans tous, les muscles sous-jacents avaient été d'abord envahis.

Le parasite a été également retrouvé dans deux cas de cancer des lèvres par BABES et HEDINGER. Les épithéliomes de la langue sont les plus importants : un cas de HOLLANDER (1913) et plusieurs du pathologiste américain EWING qu'il mentionne simplement dans son livre sur les tumeurs. Ici le parasite se trouvait dans la masse musculaire de la langue, au voisinage immédiat du cancer.

La rareté des cas de cancer greffés sur trichinose est peut-être liée à la longue durée de l'irritation chronique nécessaire. En effet, dans la plupart des observations précédentes, les sujets atteints ont hébergé le parasite pendant longtemps : 7 ans, cas de GROTH, 18, LANGENBECK ; 21, BABES ; 24, KLOPSCH ; 25, LISTOW. Dans tous, sauf le cas de LANGENBECK, les parasites ont été trouvés vivants.

Genre *Trichosoma* (fig. 30-31-32).

TRICHOSOMA CRASSICAUDA ou *TRICHOSOMOÏDES CRASSICAUDA*

Ver habitant fréquemment la vessie du rat. Sa curieuse évolution a été étudiée par LOWENSTEIN et, plus récemment, par YOKOGAWA. Le nombre de parasites dans la vessie est de 1 ou 2 jusqu'à 13 ; ils sont tantôt libres, tantôt inclus dans l'épithélium. Dans ce dernier, on trouve surtout les œufs et les formes jeunes. Dans le rein et l'uretère, on ne rencontre généralement qu'un seul parasite. Les œufs mûrs se retrouvent dans les urines. L'infestation s'effectue par déglutition, passage de l'intestin dans le cœur droit, puis le cœur gauche et la circulation générale. La localisation secondaire s'effectue au niveau des reins, de l'uretère et de la vessie.

Les parasites continuent leur développement dans le rein et il peut y avoir réinfection du rein et de la vessie par des œufs.

LOWENSTEIN a décrit le premier stade de la prolifération du revêtement épithélial autour des œufs. Il a également étudié celle des tubes rénaux autour des œufs entraînés par embolie dans le parenchyme. Ordinairement c'est la vessie plutôt que le bassinet qui est le lieu d'élection du parasite. Il en résulte des hyperplasies allant jusqu'au papillome vrai. *Ce sont surtout les œufs et les formes jeunes qui paraissent déterminer la prolifération.*

L'animal devenu plus grand quitte ordinairement la paroi vésicale et tombe dans la lumière ; c'est pourquoi, même en coupes sérieées, il est difficile à retrouver dans les tissus. Au facteur purement mécanique s'ajoute très probablement l'action de substances toxiques expliquant dans certains cas le développement des lésions en l'absence du parasite. L'auteur considère que certains de ces papillomes *sont suspects de malignité* mais il ne parle pas d'épithéliomes vrais et indique qu'il n'a jamais observé de métastases.

En résumé, ce parasite détermine chez le rat une série de lésions inflammatoires intéressant divers points de l'appareil urinaire (rein, parenchyme rénal, uretère, vessie, prostate, urètre) mais c'est dans le bassinet et principalement dans la vessie que le processus paraît aller jusqu'à la production de tumeurs.

D'autre part, la présence de calculs d'oxalate de chaux dans ces vessies parasitées a été signalée depuis longtemps (DÉSIR, 1849).

NEMATODES INDÉTERMINÉS

On a observé depuis longtemps, au niveau de l'extrémité inférieure des membres chez les chevaux, des néoformations de texture fibromateuse ou fibro-sarcomateuse déterminées par des parasites. Elles ont été considérées tantôt comme de véritables tumeurs bénignes, tantôt comme de simples granulomes.

Tout récemment un auteur anglais, P. BUXTON vient de les signaler chez les Equidés dans la région du Pacifique Sud (Nouvelles Hébrides, Iles Samoa, etc.). Il s'agit ici de nodules souvent multiples, ordinairement durs, peu vascularisés, de structure fibromateuse. Ils n'infiltrant jamais les plans profonds (os, articulations, etc.) et s'éliminent parfois spontanément en laissant des ulcérations.

Sur les coupes l'auteur a retrouvé des *Nématodes* difficiles à déterminer. Le Professeur LEIPER auquel il a montré ses préparations n'a pu les identifier. Il signale simplement qu'on n'y retrouve pas les stries cuticulaires de l'*Onchocerca* (BUXTON, *Parasitology*, 1927, p. 352).

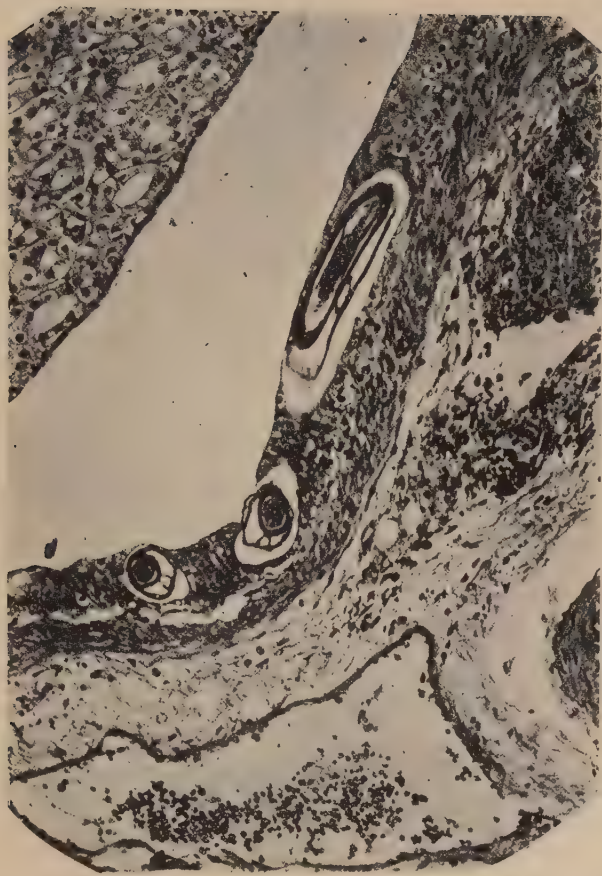


FIG. 32 (*Même auteur*).—*Lésion rénale. Parasites dans le revêtement du bassin.
Réaction hyperplasique.*

BIBLIOGRAPHIE

NEMATODES

- ARLOING et JOSSEMAND. — *Bull. Ass. Cancer*, XVI, 1927, pp. 777.
- BACIGALUPO. — Contribution à l'étude du *Gongylonema neoplasticum* en Argentine. *Revista Chilena de historia Natural*, 1929, p. 414.
- BACIGALUPO et BEATTI. — Autre mémoire sur le même parasite dans *Revista Soc. Argentina Biol.*, 1927, p. 604.
- BAYLISS. — *Journ. Trop. Medicine*, 1926, t. 29.
- BEATTI (M.). — Tumores espontaneos de ratas salvages. *Semana Med.*, 1917.
- *Ztschr. f. Krebsf.*, 1923, n° 19, p. 207 et p. 325.
- Otro caso de epiteloma del fondo de saco del estomago de la rata (M. dec.) etc... Comunicacion precia. *Semana Med.*, 1929.
- *Ztschr. f. Krebsf.*, 1930, n° 32, p. 27.
- BERNARD et BAUCHE. — *Bull. Path. Exp.*, 1912, n° 5.
- BLUMENSAAT et CHAMPY. — Un cas de tumeur mammaire chez le cobaye coïncidant avec la présence d'un Nématode. *Bull. Cancer*, 1928.
- BONNE. — *Journ. Trop. Med.*, 1926, n° 29, p. 56.
- BORREL. — Cancer et helminthes. *Bull. Ac. Med.*, 1906, p. 591.
- *Annales Inst. Pasteur*, 1910, p. 778.
- *Congrès Intern. Path. Comp.*, Paris, 1912.
- *Bull. du Cancer*, 1927, 16, p. 126.
- *C. R. Ac. des Sc.*, 1927, 184, 632.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 1862.
- BRUMPT. — *Bull. Soc. Path. Exp.*, 1919, t. XII, n° 7.
- Muspicea et Cancer. *Ann. de Parasit.*, VIII, 1930, pp. 309-343.
- CANAVAN. — Nématodes parasites des vertébrés. *Parasitology*, mai 1929.
- A consideration of the relation of specificity of helminths and other metazoan parasites to the phenomene of age resistance and acquired immunity, septembre 1929.
- CUENOT et MERCIER. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1909, n° 148, p. 117.
- DOBOVOLSKAIA, ZAVADSKAIA et KOBOZIEFF. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, p. 307.
- Mémoire étendu. Filaire et cancer chez la souris. *Arch. Inst. Rad.*, vol. II, fasc. II, p. 273.
- FIALHO. — *Gongylonema neoplastica* e sua presenza entre nos. *Brazyl Medico*, 1928, p. 1002.
- FIBIGER. — *Bull. Ac. Sciences Roy. Danemark*, 1913. *Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1923.
- *Ztschr. f. Krebsf.*, 1913, n° 13, p. 217.

- *Ztschr. f. Krebsf.*, 1913, p. 289.
- III^e Conférence du Cancer, 1913.
- FIGIBER et DETLEVSSEN. — Contribution to the biology and morphology of *Spiroptera neoplastica*. Copenh., 1914.
- *Ztschr. f. Krebsf.*, 1914, n° 14, p. 295.
- *Ztschr. f. Krebsf.*, 1919, n° 17.
- *Journ. of Cancer Research.*, 1919, p. 367.
- *Journ. Acad. Royal Sc. Danemark*, 1919.
- *C. R. Soc. Biol.*, 1920, n° 83, pp. 321, 692, 950-1.160.
- *Deutsch. med. Woch.*, 1921, t. 47, p. 1449.
- *Acta Chirurg. Scandinav.*, 1922, t. IV, p. 198.
- FOX. — Reports of Zool. Garden Philadelphie, 1928.
- GARIN (Ch.). — *Ann. Univ. Lyon*, 1913, n° 34.
- GHETTI. — A proposito del *Gongylonema neoplastica* Ricerche nello stomaco umane. *Pathologica*, 1925, p. 405.
- JOYEUX, GENDRE et BAER. — Recherches sur les Helminthes de l'Afrique occidentale Française. Collection de la Soc. de Path. Exot. Monographie, II. Masson, 1928.
- KELLING. — *Wien. Klin. Woch.*, 1909.
- LOWENSTEIN. — *Beitr. zur Klin. Chir.*, 1917, p. 265 (Papillome de la vessie du rat).
- MAROTEL. — *Journ. Med. Vet.*, octobre 1908.
- MARSH (M. C.) et WALKER. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1916, t. XV, p. 383.
- MAURI. — *Revue Vétérin.*, 1889, p. 731.
- MOUCHET. — *Bull. Soc. Path. Exp.*, 1918, p. 573.
- NICOLL (W.). — On a unique pathological condition in a Hare. *Proc. Zool. Soc. London*, 1911, p. 674.
- NISHIGORI (M.). — Ueber die Entwicklungsgeschichte von *Hepaticola hepatica*. *Ztschr. f. d. medicin. Verein. Formosa* 12 J. g. Nr 226.
- Ueber eine neue Art des gen. *Hepaticola*. *Ztschr. f. d. medicin. Verein. Formosa*, 13, J. g. Nr 236.
- PETIT. — *Soc. Anat.*, 1902, p. 239.
- *Rev. Med. Vétér.*, 1905, p. 273.
- *Soc. Anat.*, 1907, p. 535.
- *Soc. Anat.*, 1907, p. 567.
- PINTO. — *Xenopsylla Cheopes*. Hôte intermédiaire probable de *Gongylonema neoplasticum*. *Bull. Soc. Path. exotique*, 1928, t. 21, p. 104.
- RAILLIET. — *Bull. Soc. Zool. France*, 1889, t. XIV, p. 62.
- RAILLIET et CADIOT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1892, t. IV, p. 482.
- RUFFER. — *Brit. Med. Journ.*, 1901, t. I, p. 208.
- TROISIER, DESCHIENS, LIMOUSIN et DELORME. — Infestation du Chimpanzé par un Nématode du genre *Hepaticola*. *Ann. I. P.*, 1928, XLII, p. 827-841.
- TROISIER et DESCHIENS. — L'Hepaticoliase, *Annales de Médecine*, 1930, XXVII, f. 4, pp. 414-425.
- UYEYAMA. — *Zentralblatt für Bakt.* 1928, t. 109 (*Hepaticola*).

- VALENCIENNES. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1843, n° 17, p. 71.
- VOGEL, HANS. — Magencarcinom der Ratte nach experimenteller Infection mit *Hepaticola gastrica*. *Z. f. Krebsforsch.*, 29, 1929.
- YORKE (W.) et MAPLESTONE. — The Nematodes parasite of Vertebrates. Londres, 1926. *Monography* (Churchill).
- YOKOGAWA (S.). — Ueber den durch eine neue Art. des Gen. *Gongylonema neoplasticum* hervorgerufenen Epithelkrebs des Vormagens, Oesophagus und Mundschleimhaut bei Ratten. *Gann.*, 18, J. g.
- WASSINK. — Over Wormgezwellen in de Maag van de Rat. *Med. Tidschr. v. Geneesk.*, 1916.

TRICHINOSE.

- ASKANAZY. — Zur Lehre der Trichinose. *Virch. Arch.*, 141.
- BABES. — Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1906, Bd 42.
- BABLER. — Trichinous Infection of a Carcinoma of the Lip. *Ann. of Surgery*, t. XLVII, 1908.
- GROTH. — Ein Fall von geheilter Trichinenkrankheit. *Virchow's Archiv.*, 1864. Bd 29.
- HEDINGER. — Medizinische Gesellschaft. *Basel. Sitzung*, 6 mai 1909, n° 13.
- KLOPSCH. — Fall von Trichinenerkrankung im Jahre, 1842. *Virchow's Archiv.*, 1863.
- LANGENBECK. — Verhandlungen der med. Gesellschaft, 20 mai 1863. *Deutsche Klinik*, n° 24.
- LINSTOW. — Ueber das Vorkommen von *Trichina spiralis* in einem Scirrhus. *Virchow's Archiv.*, Bd. 44, 1868.
- MILTON. — Transactions of the Pathological Society of London, 1849.
- STRANDGAARD. — Et Tilfaelde af Trichinose som tilfaeldig komplikation ved Cancer mammae. *Ugeskrift f. Laeger*, 1900.
-

CHAPITRE V

ARTHROPODES

ACARIENS

Famille des *Demodecides*.

DEMODEX FOLLICULORUM

Les follicules pileux du chat, du chien et des autres animaux hébergent les variétés de ce parasite (Var. *canis*, *catis*) qui produisent des gales assez rebelles. La variété humaine var. *Hominis* habite les glandes sébacées, les comédons de la face et les lésions séniles de la peau (verrues séniles, hyperkératose).

ÉVOLUTION

Les œufs donnent naissance à des larves apodes qui deviennent hexapodes, puis se transforment à leur tour en nymphes octopodes ; ces dernières, après deux mues, parviennent à l'état adulte.

LOCALISATION ET RÔLE PATHOGÈNE

Chez l'homme les lésions cutanées comme l'acné favorisent la localisation du *Demodex* mais ne sont jamais produites par le parasite (DARRIER). Seule la localisation du *Demodex* dans les follicules des cils semble jouer un rôle pathogène dans l'origine des blépharites. En outre il est probable que le *Demodex* joue un rôle dans la transmission de la lèpre comme vecteur du bacille lépreux (BORREL). Cependant d'autres parasites, surtout les puces (ROGGER), sont eux aussi les vecteurs de la lèpre.

1° *Fréquence inégale chez les individus normaux (1) et chez les cancéreux.*

— D'après BORREL les mamelons des seins cancéreux contiennent un plus grand nombre d'Acariens que ceux des seins normaux. Par contre TSUNODA ainsi que MARSH et WALKER ont trouvé dans les mamelons des mâles (hommes et souris) normaux, la même quantité d'Acariens que dans les mamelons des femelles cancéreuses.

2° *Suivant le sexe*, BORREL a trouvé que les Demodex sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme (dans le mamelon), mais d'après les autres auteurs cette fréquence est égale dans les deux sexes, et même un peu plus marquée chez l'homme.

3° *Suivant l'âge*, BORREL avait attiré l'attention sur le fait bien connu des dermatologistes, que les Demodex sont plus fréquents chez les personnes âgées. WALKER et MARSH ont vérifié le fait chez la souris, mais il paraît simplement résulter de l'abondance, plus grande avec l'âge, de la sécrétion sébacée favorable à leur séjour. Chez les souris il faut noter que les femelles âgées, plus apathiques, soignent moins bien leur peau que les jeunes.

4° *Localisation des Acariens.* — Les parasites ne se rencontrent à l'état vivant que sur la peau. Dans les cas très rares où ils pénètrent sous la peau ils y meurent très rapidement. Il est donc peu vraisemblable qu'ils puissent entretenir une irritation marquée.

Récemment, dans sa thèse documentée sur le rôle possible du Demodex dans certaines affections cutanées de la face (kératose sénile, cancer, acné), FARAUD envisage, d'après l'étude des kératoses séniles, le rôle éventuel du parasite comme agent irritant chronique. Toutefois les faits qu'il invoque restent susceptibles d'interprétations diverses. Nous allons en retrouver quelques-uns dans la discussion des conclusions de BORREL lui-même.

ROLE DU DEMODEX DANS LA PATHOGÉNIE DU CANCER

BORREL, en 1908, établit la présence des Acariens dans le lymphosarcome de STICKER, tumeur génitale du chien (vagin, pénis) transmissible par le coït. Il envisage ensuite le rôle du Demodex dans la transmission

(1) Du Bois dermatologiste à Genève apporte des précisions intéressantes sur la fréquence du Demodex aux divers âges (*Revue médicale de la Suisse romande*, 20 mai 1910 et *Annales de Dermatologie*, avril 1910). Les manuels donnaient jusqu'alors des proportions variables (10 à 60 %) pour le nombre

du cancer. Ayant continuées recherches dans cette direction il trouva des Acariens dans les cancroïdes des oreilles et du nez chez le rat et dans les follicules cutanés de la face, chez un homme qui portait un épithéliome.

L'étude systématique des cancers de la face au début lui montra d'une façon si fréquente la présence de nombreux Demodex dans les follicules en voie de transformation ou dans les poils immédiatement voisins du tissu cancéreux qu'il en conclut que ces parasites sont les agents éventuels de la localisation du processus cancéreux ou de la dissémination du cancer. Les cas les plus instructifs sont, d'après BORREL, les cas d'épithéliomatose multiple de la face où l'on peut voir tous les stades réunis chez le même individu. Un de ses malades avait plus de 100 tumeurs disséminées sur la peau du visage. Les points les plus intéressants étaient les fragments de peau où l'on ne voyait pas encore de lésions. L'examen microscopique montra dans ces points des follicules pileux en voie de transformation et dans ces cancers à l'état naissant, des colonies de Demodex qui, pour BORREL, doivent être les agents de la dissémination. « *Nous pensons, dit-il, que la présence des Demodex sur la peau, à partir d'un certain âge, peut être la cause de la localisation cancéreuse* ».

Ces parasites, chez les jeunes sujets, vivent surtout dans les follicules et sont peu nombreux ; à partir d'un certain âge ils envahissent plus facilement les glandes sébacées ; ils donnent des colonies nombreuses, surtout sur les visages mal lavés. Il faut remarquer que les cancers de la face sont fréquents chez les personnes qui ne se lavent pas ou se lavent mal ; qu'ils s'observent surtout au niveau du siège de prédilection de ces parasites, notamment sur les ailes du nez et les oreilles et de préférence chez les personnes des deux sexes à l'âge où la peau devient de moins en moins souple.

D'après BORREL, les cancers de 1 à 2 mm. de diamètre, issus de follicules pileux ou des glandes sébacées seraient l'objet de choix pour cette étude. Il a décrit 12 cas d'épithélioma où la présence d'Acariens, probablement d'un même Demodex, a pu être constatée. Dans 20 observations portant sur des sujets non atteints de cancer, que BORREL a examinés

de sujets normaux porteurs de Demodex. Du Bois a examiné 200 individus : jusqu'à 5 ans pas de parasites. De 5 à 10 ans 50 % ; au delà de 10 ans tous les sujets en sont porteurs ; les parasites se rencontrent dans toutes les régions à glandes sébacées bien développées, de préférence dans celles de la peau du nez. Ils se retrouvent nombreux dans le cuir chevelu des gens atteints de calvitie séborréique mais manquent dans le cuir chevelu sain.

comme témoins, il a également trouvé des Demodex, mais en nombre bien moins grand que chez les cancéreux. D'après BORREL, 50 % des personnes normales auraient la peau parasitée par des Demodex.

En somme, il reconnaît que la différence entre les caractères de l'infestation demodexique chez les sujets normaux et cancéreux n'est que quantitative ; or on peut objecter *pour la transmission du virus par les parasites que le nombre de ceux-ci ne doit avoir aucune importance* ; d'autre part, la possibilité d'une irritation intense, même par un grand nombre de Demodex, est niée par nombre de parasitologistes et cliniciens. Les changements séniles de la peau, les lésions cutanées telles que l'acné et le comedon, favorisent la pénétration du Demodex, mais ne représentent aucunement son résultat. En l'absence de ces lésions le rôle irritatif du Demodex n'a jamais été observé. Donc le Demodex est un *saprophyte*, mais on peut contester qu'il soit un agent des lésions cutanées.

Ultérieurement BORREL a cherché de même à établir un rapport entre le cancer du sein et les Acariens. Sur 7 cas de cancer de la mamelle, les Demodex furent trouvés présents dans 6 cas, en grand nombre, au niveau des glandes sébacées. Sur 5 mamelons de femmes normales, âgées de moins de 50 ans, BORREL n'a trouvé le Demodex qu'en 2 cas et en nombre très restreint. De même il a pu observer les parasites dans les glandes sébacées du mamelon de la souris. En somme, il a pu observer les parasites à l'embouchure des canaux galactophores, mais *jamais à l'intérieur du parenchyme glandulaire*; et comme le cancer du sein ne débute qu'en un petit nombre de cas par le mamelon, le rôle cancérigène des parasites sera de ce fait très discutable.

SAUL, en 1910, a déclaré avoir pu isoler les Acariens dans divers cas de carcinomes, de sarcomes et de kystes chez la femme, de sarcomes du chien et de cancer du sabot du cheval. Il croit qu'en introduisant leurs enzymes dans les cellules végétales ou animales, les Acariens peuvent provoquer le développement de néoplasmes (1). Malheureusement l'auteur lui-même envisage la possibilité que ses pièces pouvaient n'avoir été infectées par les Acariens qu'après leur prélèvement ?

Pour contrôler les résultats obtenus par BORREL, TSUNODA (1910) a

(1) A noter que SAUL considère comme difficiles, même pour un spécialiste, les diagnostics histologiques du parasite sur les coupes. Il reproche à BORREL d'avoir considéré comme Demodex tous les Acariens qu'il a trouvés et d'avoir parfois confondu les formes adultes avec les larves. Selon BEIJERINCK les œufs exerceraient la même action cancérigène que les parasites adultes.

examiné les coupes histologiques de 44 seins de femme. Dans 22 de ces cas existaient des lésions néoplasiques de la glande mammaire ; d'ailleurs le mamelon et les parties avoisinantes de la peau étaient intacts. Dans quelques cas rares le cancer était voisin du mamelon et adhérent à la peau. L'âge des malades examinées variait de 31 à 70 ans ; et les dimensions d'une prune à celle d'une pomme. Dans les 22 cas restants les seins étaient normaux sauf quelques-uns qui présentaient de la mastite ou des tumeurs conjonctives ; ce lot comprenait des individus des deux sexes : femmes âgées de 1 à 71 ans, et hommes de 28 à 54 ans. Dans les 22 cas de tumeurs, TSUNODA a constaté 9 fois seulement (soit 36,45 %) des Demodex en nombre plus ou moins grand ; dans les 13 autres cas (52-65 %) il n'y avait aucun Demodex dans les mamelons. Au contraire, BORREL avait observé les parasites en grand nombre dans le mamelon, notamment 6 fois sur 7 cas de cancer du sein. De même en ce qui concerne les cas non cancéreux, les résultats de TSUNODA sont différents de ceux de BORREL. Sur les 22 cas non cancéreux TSUNODA observa les Demodex dans 8 cas (soit 32,1 %) et dans les 14 cas restants il n'y en avait pas trace. La comparaison de ces résultats avec ceux de BORREL montre une différence très marquée : notamment BORREL a trouvé des Demodex dans 2 cas sur 5 et TSUNODA 6 fois sur 16 (37,7 %) dans les mamelons de femmes normales, et en 2 cas sur 6 chez l'homme normal. Il en résulte que la fréquence des parasites dans les mamelons des seins normaux n'est pas sensiblement différente (1) chez les personnes cancéreuses et chez les non cancéreuses. De même le pourcentage chez les hommes, est presque le même que chez les femmes, alors que le nombre de néoplasmes est tout à fait différent chez les deux sexes.

En ce qui concerne le nombre des parasites dans les seins normaux et cancéreux, TSUNODA a obtenu les résultats suivants : dans 4 cas cancéreux, le nombre des parasites variait entre 20 et 40 ; dans les autres cas cancéreux leur nombre était supérieur à 10. *Dans les cas non cancéreux on a trouvé, contrairement aux résultats de BORREL, un grand nom-*

(1) Le pathologiste de Berlin, ORTH (Société de Médecine de Berlin, février 1910) a également contredit BORREL sur ce point. Il déclare n'avoir pu trouver aucune différence entre les femmes saines et celles affectées de cancer en ce qui concerne le nombre et le siège des parasites : « Comme ma statistique personnelle, dit-il, est bien plus étendue, que celle de BORREL je crois que les résultats énoncés par notre confrère français sont simplement dus au hasard aussi suis-je d'avis que les Demodex doivent être rayés du nombre des parasites pouvant jouer un rôle dans la pathogénie du cancer ».



FIG. 33. Empreinte au Mémorial de Borrel (*Annales Institut Pasteur*, 1908). — Type d'épithélioma des follicules pileux avec Acariens. Coupe parallèle à la surface cutanée.

En bas (tirés multiples) glandes sébacées hyperplasiques avec Acariens. En haut (tirés multiples) (soit tirés). Homme de 39 ans qui à l'âge de 20 ans vit apparaître sur le côté droit facial une petite tache bleutée, augmentant rapidement de la dimension d'une pièce d'or. A 39 ans lésion ulcérée de la grosseur d'un pois avec bourgelet dur et infiltration circonscrite. Pour Borrel il s'agit d'un épithélioma développé dans le système pileux et envahissant de proche en proche les follicules et les glandes sébacées.

bre de Demodex tout comme dans les cas cancéreux ; on a trouvé également de nombreux *Demodex* dans le mamelon de l'homme.

De même TSUNODA n'a pas pu constater un rapport entre la fréquence du *Demodex* et l'âge de l'individu qui en était porteur. Sur 9 cas atteints de cancer du sein, il a observé des *Demodex* :

- 2 fois à l'âge de 30 à 40 ans ;
- 2 fois à l'âge de 40 à 50 ans ;
- 3 fois à l'âge de 50 à 60 ans ;
- 2 fois à l'âge de 60 à 70 ans.

Dans les cas non cancéreux il a observé des *Demodex* :

- 1 fois entre 20 et 30 ans ;
- 3 fois entre 30 et 40 ans ;
- 3 fois entre 40 et 50 ans ;
- 3 fois entre 50 et 60 ans.

D'autre part, il est naturel que l'infection par les parasites soit favorisée par les souillures de la peau et par l'augmentation de la sécrétion des glandes sébacées. Le *Demodex* est relativement rare chez les enfants parce que ceux-ci présentent une sécrétion des glandes sébacées moindre que celle des personnes adultes ou âgées.

De même TSUNODA n'a pas pu établir un rapport entre le volume du cancer mammaire et sa localisation d'une part, entre ce volume et le parasite, d'autre part ; en ce qui concerne le siège du cancer il n'a pu constater aucune relation entre le cancer et le parasite. Alors que les *Demodex* étaient dans les glandes sébacées du mamelon ou dans les embouchures des canaux galactophores, le cancer siégeait (18 cas sur 22) dans le parenchyme glandulaire. Les parasites provenant des personnes cancéreuses et normales étaient de même espèce.

MARSH et WALKER (1915) ont repris la question du rôle des Acaïens dans la pathogénie du cancer sur une espèce animale prédisposée aux cancers de la peau, notamment sur les souris. Comme chez l'homme, on peut constater l'influence du milieu et de l'âge sur l'abondance des Acaïens chez l'animal. Les animaux en cage, les souris âgées et cachectiques, ont un plus grand nombre de parasites que les animaux sauvages ou jeunes.

Presque toutes les tumeurs examinées par les auteurs représentaient des cancers mammaires. Cependant, ni les ectoparasites ni les endoparasites n'étaient localisés dans le voisinage immédiat de la mamelle.

En outre, les parasites se trouvant dans le tissu sous-cutané sont beaucoup plus fréquents chez les mâles normaux que chez les femelles normales, alors que celles-ci sont seules prédisposées aux tumeurs de la mamelle. Dans la série des souris cancéreuses composée exclusivement de souris femelles, les Acariens ayant pénétré dans les tissus ou sous la peau de l'animal étaient à peu près aussi nombreux que chez les mâles normaux.

En effet, les Acariens ne sont pas des parasites susceptibles de se frayer un chemin à travers la peau normale. Ils restent toujours sur la peau ou sur les poils, *mais jamais ils ne pénètrent par leurs propres moyens dans la profondeur des tissus*. D'ailleurs, du point de vue biologique, ils ne sont pas faits pour vivre dans la profondeur car l'oxygène est nécessaire à leur existence. Le *Demodex* lui-même, qui est une forme intermédiaire entre les ecto et les endo-parasites, est obligé de rester à la surface ou dans les couches superficielles de la peau pour avoir l'oxygène indispensable à sa vie ; par conséquent on est en droit de supposer que les Acariens pénètrent sous la peau surtout par les traumatismes et lésions portant sur cette dernière. Les traumatismes sont particulièrement fréquents au niveau de la peau abdominale en raison du fait que les souris se battent entre elles, qu'elles se grattent, etc... A travers de telles blessures les Acariens peuvent pénétrer sous la peau et avant de mourir ils peuvent s'écarter à une distance plus ou moins grande de la portée d'entrée. Rien ne s'oppose donc ici à une apparence de migration ; ils se heurtent, dans certains cas, au tissu mammaire, mais il est certain que les animaux qui pénètrent sous la peau meurent tous.

MARSH et WALKER ont examiné deux séries de souris portant chacune sur 24 animaux. La première était composée de souris normales, la seconde de souris cancéreuses, 8 souris cancéreuses présentaient des Acariens dans les tissus. Chez 7 d'entre elles les Acariens se trouvaient sous la peau et 2 fois seulement dans le tissu des tumeurs exulcérées. Jamais le nombre des parasites n'a dépassé 1 à 8 exemplaires. Sur 9 souris mâles normales 8 ont présenté de 1 à 8 Acariens, et sur 10 souris normales femelles, 3 en présentaient 2 ou 3 exemplaires. Par conséquent les animaux normaux mâles occupent une position intermédiaire en ce sens qu'ils sont plus souvent parasités et portent des parasites plus nombreux que les animaux normaux femelles et qu'ils en ont à peine moins que les souris cancéreuses. Les auteurs concluent ainsi *contre l'hypothèse d'un rapport pathogénique entre les Demodex et les tumeurs*.

Amormino Giovanni, assistant du professeur SOLI à Palerme a fait sur le lapin des observations importantes (1929). Il a pu étudier sur plu-

sieurs lapins une dermatose prurigineuse tenace débutant dans la région de la face (museau, oreilles) et déterminée par une variété d'Acariens (*Psoroptis canicule*). L'étude de ces lésions purement inflammatoires et leur comparaison avec les lésions décrites chez l'homme par BORREL, l'a conduit à penser que les cas décrits par ce dernier comme cancers multiples au début, représentaient plutôt de *simples hyperplasies d'origine inflammatoire*. Ses arguments sont les suivants :

1° *La multiplicité des foyers*. — Considérés par BORREL comme néoplasiques ils représentent au contraire selon AMORMINO de simples nodules hyperplasiques (en particulier pour la figure 1 du mémoire de BORREL relatif à des cancroïdes du rat). Il invoque spécialement les cas 7 et 12 du mémoire de BORREL, le dernier relatif à un homme de 45 ans porteur depuis 8 mois d'un épithélioma de la région temporale. Ultérieurement ce malade avait vu apparaître un grand nombre de tumeurs situées sur toute la face et représentant pour BORREL des épithéliomes à divers degrés de développement. Ce dernier insiste sur ce fait qu'il s'agit non de métastases mais de *nouvelles tumeurs par réinoculation* (1) que l'on saisit en quelque sorte à l'état naissant. Selon l'auteur italien, BORREL en posant le diagnostic de cancers multiples se laisse suggestionner par le simple voisinage des lésions.

2° *Petits amas épithéliaux pleins*. — Ces formations qui ont contribué certainement à faire admettre par BORREL la nature néoplasique représenteraient le plus souvent des coupes tangentielles d'un follicule hyperplasié.

3° *Apparence de globes épidermiques*. — Elles correspondraient souvent, surtout lorsqu'elles renferment des Acariens, à la stratification concentrique d'une paroi de follicule en simple hyperplasie.

4° *Absence des dispositions atypiques du cancer vrai*. — Nulle part le texte ou les figures de BORREL n'indiquent les signes habituels de

(1) BORREL développe à ce propos l'analogie de ces cas d'épithéliomatose avec les épithélioses ; tumeur principale et tumeurs secondaires rappellent les verrues mères et les verrues secondes ou encore les verrues multiples du *Molluscum contagiosum*. Les localisations secondaires comme dans les épithéliomes sont toujours moins développées comme si l'organisme était jusqu'à un certain point vacciné, non pas contre l'extension de la tumeur principale mais contre le développement des réinoculations secondaires.

l'épithéliome : mitoses irrégulières, noyaux lobés ou génats, etc. ; dans un cas seulement (fig. 7) se trouve mentionnée l'existence de nombreuses cinèses.

5° *Absence de métastases.* — Ici l'objection du pathologiste italien a certainement moins de valeur puisque les cas sélectionnés par BORREL représentaient de petits cancers microscopiques saisis au début.

Conclusion. — De cette série d'études et en laissant de côté quelques divergences d'observations, on peut dégager les conclusions suivantes qui restreignent en somme le rôle cancérigène des Acariens.

1° Leur fréquence et leur distribution ne montrent pas de différences nettes entre les sujets porteurs de tumeurs et les autres.

2° Pour la glande mammaire (en particulier chez la femme) les différences sont minimales ou nulles, d'autre part le parasite n'a pas été observé jusqu'ici dans les canaux galactophores. Or par analogie avec d'autres parasites (par exemple *Opisthorchis* dans les voies biliaires) il serait logique de trouver des Acariens dans les galactophores en cas de cancer siégeant en un point variable de l'arborisation glandulaire et de noter au contraire leur absence en cas de lésions inflammatoires simples (mammites chroniques, etc.). D'autre part l'obstruction du mamelon et des ampoules galactophores est un fait bien établi (spécialement chez les femmes qui n'ont pas allaité) aussi, nous paraît-il improbable que les Acariens aient un rôle étiologique dans l'éclosion des cancers mammaires chez la femme.

3° Pour les cancers de la peau les observations de BORREL gardent au contraire une valeur incontestable. Le fait que certains de ses cas représentent peut-être de simples hyperplasies plutôt que des épithéliomes vrais, ne constitue sans doute pas une objection aussi importante que le pense ARMOMINO. On tend en effet de plus en plus à considérer les états pré-cancéreux comme des cancers potentiels ou latents sans aucune démarcation nette avec le cancer vrai. Par contre nous reconnaissons à la suite de l'auteur italien que l'absence des signes histologiques de malignité (dédifférenciation) dans les petits foyers pluricentriques étudiés par BORREL, constitue une grave objection. On comprend mal en effet que les épithéliomes une fois constitués ne montrent jamais les parasites initiaux comme c'est le cas habituel (œufs de *Schistosomes* dans les cancers vésicaux) d'autant que la résorption des Acariens est ordinairement lente.

4° La fréquence et le caractère habituel de l'infestation acarienne (peau, poumons chez certains singes) constituent de même une objection



FIG. 34. *De même auteur.* — Femme de 30 ans présentant depuis 1 an un épithélioma du nez de 5 mm. de diamètre avec nombreux Acariens dans les tubercules périphériques.

La malade présente d'autre part depuis 2 mois, à côté de la précédente, une petite tumeur du volume d'une lentille constituée par des follicules hypertrophiques avec Acariens nombreux. Dans la figure on a marqué les follicules contenant les parasites et qui n'ont pas encore subi la transformation cancéreuse.

en raison surtout de l'absence d'épithéliomas spontanés chez le lapin et de l'analogie des réactions inflammatoires dans les lésions cutanées de cet animal. Toutefois elle n'est pas décisive en raison du fait bien connu de la sensibilité différente des diverses espèces à un même facteur cancérigène.

APPENDICE

ACARIENS SAPROPHYTES

SAUL (1) est d'avis que si les *Acariens* doivent entrer en ligne de compte dans l'étiologie des tumeurs des hommes et des animaux il faut les chercher non seulement dans les *Demodex* mais dans les *Tarsonemus* et les *Eriophyes* qui sont des producteurs de tumeurs végétales.

En 1908, alors qu'il examinait un fragment de carcinome de l'ovaire d'une femme il y trouva un Acarien alors que la même pièce étudiée en 1903-1904 ne lui en avait pas montré. Il se demanda s'il s'agissait d'une pénétration accidentelle ou bien si des œufs de l'Acarien n'existaient pas au début. Reprenant l'étude de ses matériaux, il recueillit dans des tumeurs diverses (femme, souris, chien et dans le crapaud du cheval) de nombreux Acariens.

Le Professeur DAHL (2) contrôlant à son tour ce matériel reconnu que la moitié de ces parasites était constituée par des Acariens du fromage, sans intérêt. Quant à l'autre moitié, elle était composée du *Tarsonemus*. Or, il se trouve que les espèces de ce genre sont agents producteurs de galles végétales ce qui le porte à penser qu'il pourrait s'agir dans les cas de SAUL de formes génératrices de tumeurs. Il ajoute que les petits corps ronds signalés dans les néoplasmes par divers auteurs pourraient bien être des œufs d'Acariens. Toutefois, la présence d'Acariens n'ayant pas été signalée dans ces tumeurs, le doute lui paraît permis.

Il a découvert dans ces Acariens 2 espèces nouvelles : l'une provient d'un cancer humain et il l'appelle *Tarsonemus hominis*, l'autre qui se rapporte au cancer des animaux et qu'il dénomme *T. Sauli*.

Peu après ces publications, BLANC et ROLLET (3) ont cru pouvoir assi-

(1) Untersuchungen über Beziehungen der Acarizur Geschwulstaetiologie. *Centralbl. f. Bakt.*, vol. LV, 14 juin 1910, p. 15.

(2) Milben als Erreger von Zellwucherungen (*Centralbl. f. Bakt.*, vol. LII, 19 févr. 1910, p. 254).

(3) De la présence chez l'homme de *Tarsonemus hominis* Dahl (C. R. S. Biol., t. LXIX, 30 juill. 1910, p. 233).

miler au *Tarsonemus homenis* Dahl un petit Acarien trouvé dans l'urine d'une malade soignée pour un cystite rebelle. Ces auteurs rapportent à cette espèce l'Acarien rencontré dans l'urine sanguinolente et chyleuse d'un homme anémié par MIYAKE et SCRIBA en 1893 qui le décrivent sous le nom de *Nephrophages sanguinarius*.

Le Professeur REUTER (1) a, par contre, vivement critiqué les hypothèses de SAUL et DAHL. En effet, dans des flacons à couvercle rodé où il conservait des débris de foin recueillis en hiver il a trouvé des *Glycyphages*, des *Tyroglyphes* et des *Aleurobies* qui sont des Acariens plus gros que les *Tarsonemus*. REUTER ne croit pas à la diversité des espèces observées par SAUL. DAHL lui semble en avoir découvert une ou deux nouvelles mais cela n'a rien de décisif car il a trouvé lui-même 2 espèces inconnues parmi les *Acariens* du foin. Ce qui lui paraît plaider en faveur d'une simple invasion des pièces anatomiques par Acariens dans le cas de SAUL c'est qu'avec les *Tarsonemus* se trouvaient un grand nombre d'Acariens du fromage lesquels n'ont aucun rôle dans l'étiologie des tumeurs.

Quant à l'hypothèse d'après laquelle les tumeurs auraient contenu primitivement des œufs d'Acariens, REUTER la trouve invraisemblable. A côté des œufs on trouve, en effet, généralement la femelle qui les a pondus. Il serait du reste singulier que toutes les tumeurs étudiées n'aient contenu que des œufs. Par ailleurs, les disques ronds du carcinome de la souris n'ont rien de commun avec les œufs de *Tarsonemus* ovoïdes et beaucoup plus gros.

Enfin pour le crapaud du cheval (Hufkrebs), HERING, en 1838 avait découvert dans une affection voisine (la pourriture de la fourchette) un Acarien qu'il avait nommé *Sarcoptes hippodos* et qui n'était autre qu'un *Glycyphage*.

Ainsi le travail de REUTER contredit sur beaucoup de points les expériences de SAUL et de DAHL. En résumé on peut conclure provisoirement de cette série de travaux qu'à côté du *Demodex*, auquel BORREL attribue une action étiologique d'ailleurs discutable, on peut rencontrer dans les tumeurs conservées après l'intervention, d'autres Acariens, plutôt *saprophytes* et dont le rôle cancérigène est peu probable.

(1) Acari und Geschwulstaetiologie (*Centralbl. f. Bakt.*, vol. LVI, 12 nov. 1910, p. 339).

BIBLIOGRAPHIE

ACARIENS

- AMORMINO (G.). — Su di un presunto rapporto tra acari e cancro. *Arch. Scienze Med.*, Turin, 1929, 53, n° 5, p. 241-259.
- BORREL (A.). — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1901, t. 15, f. 49.
- Deuxième Conférence pour l'étude du cancer, 1910.
- *Actualités Médico-Chirurgicales*, 1909.
- *Z. f. Krebsf.*, 1907, t. 5, p. 106.
- *Z. f. Krebsf.*, 1909, t. 7, p. 265.
- *Ann. Inst. Pasteur*, 1903, t. 11, p. 81.
- BORREL (A.), GASTINEL et GORESCU. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1908, t. XXII.
- BRUMPT. — *Op. cit.*
- DU BOIS. — *Revue Méd. Suisse romande*, 1923.
- DORMANNS (E.-A.). — Zum Acarinenparasitismus der Affenlunge. *Virch. Arch.*, 278, 477, 1930.
- FARAUT. — Thèse de Paris, 1926.
- MARSH et WALKER. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1916, f. 15.
- SAUL. — *Zbl. f. Bakt.*, 1910, t. 55, p. 15.
- *Zbl. f. Bakt.*, 1913, t. 7, p. 265.
- TSUNODA. — *Ztschr. f. Krebsf.*, 1910, t. 8, p. 489.
-

CHAPITRE VI

INSECTES

Famille des *Æstrinés*.

Vivent peu de temps à l'état d'insectes parfaits. Femelles vivipares ou ovipares pondant sur le corps des Mammifères. Suivant que les larves se développent sur la peau, dans les sinus de la face ou dans le tube digestif, on distingue les variétés *Cuticole*, *Cavicole*, *Gastricole*. A cette dernière appartient le genre *Gastrophilus* dont il existe une série d'espèces parasitant à l'état larvaire l'estomac des *Equidés* : *G. intestinalis* (estomac) ; *G. hemorrhoidales* (estomac), duodénum et rectum ; *G. pecorum* (estomac, rectum) ; *G. nasalis* (duodénum) ; *G. inermis* (rectum).

D'une façon générale, les chevaux infestés par les larves sont surtout ceux qui séjournent en plein air dans les pâturages. Une fois que l'animal les a prises sur la peau en se léchant, les larves vont se fixer plus ou moins directement à l'estomac (presque exclusivement) dans le cul-de-sac gauche (muqueuse œsophagienne prolongée). Les lésions, comme les symptômes consécutifs, sont des plus variables. Elles aboutissent à des ulcérations parfois confluentes. Leur histopathologie et leur évolution ont fait l'objet, en France, d'une série d'études : GUYOT (1901), WEINBERG (1906), PETIT et GERMAIN (1907) et on discute toujours sur le rôle respectif des microbes (WEINBERG) et des toxines secrétées par les larves dans la genèse des lésions inflammatoires et surtout des ulcérations.

A la longue, l'épithélium épaissi peut présenter une apparence leucoplasique avec des bourgeons épithéliaux qui, sur les coupes obliques peuvent simuler le cancer. On y retrouve d'ailleurs des globes épidermiques. Toutefois, il n'existe pas jusqu'ici d'observations probantes démontrant un processus cancérigène continu consécutivement à l'infestation. Ordinairement les ulcérations résultant de l'implantation des larves se cicatrisent après l'élimination de ces dernières de mai en septembre et particulièrement en juillet (RAILLIET).

PETIT et GERMAIN ont souligné les premiers l'intérêt des petits nodules cicatriciels ainsi réalisés particulièrement lorsqu'ils sont situés à la limite de la muqueuse du cul-de-sac gauche (1). L'importance considérable qu'on assigne actuellement aux phénomènes de régénération et de cicatrisation dans la genèse des cancers justifierait de nouvelles recherches sur un matériel étendu pour déceler les petits cancers au début.

(1) De fait, écrivent Petit et Germain, leur examen microscopique confirme entièrement cette interprétation, c'est bien à de véritables papillomes que l'on a affaire avec cette particularité singulière, de prime abord, qu'ils reposent en quelque sorte sur une longue nappe adénomateuse qui résulte du bourgeonnement excessif du fond des glandes gastriques toutes voisines du sac droit irritées de longue date par l'inflammation chronique parasitaire. (Soc. anatom., 1907).

CHAPITRE VII

LE PARASITISME DANS LES TUMEURS DES OISEAUX (Fig. 35 et 36)

Les observations restent jusqu'ici très rares en dehors des papillomes et épithéliomes de la région tarso-métatarsienne, connus depuis longtemps chez les *Gallinacés*. TEUTSCHLAENDER in Thèse de REMMELE groupe 18 cas de ces épithéliomes avec nodules calcifiés coïncidant avec la présence d'un Acarien : *Cnemidocoptes mutans*. Ils provenaient tous du même élevage.

Toutefois le rôle cancérigène direct du parasite est contesté par HYERONYMI de Königsberg qui a publié, en 1924, deux cas d'épithéliomes analogues dans lesquels les nodules calcifiés des parasites faisaient également défaut. M^{lle} MAKOWER (Thèse Médecine, Paris, 1931) arrive à un total de 32 cas chez divers oiseaux pour ces épithéliomes cutanés de l'extrémité des membres inférieurs.

WASIELEWSKI, 1914, a étudié chez un pigeon une tumeur du jabot qui coïncidait avec de nombreuses tumeurs cutanées. Elle avait le volume d'une noix, l'aspect d'un chou-fleur, une consistance molle et la structure d'un adénome glandulaire. De nombreux *Dyspharagus* étaient attachés à la muqueuse au niveau de la tumeur ou à son voisinage. Quant aux tumeurs cutanées elles étaient de nature sarcomateuse et ont fait l'objet d'un Mémoire spécial de TEUTSCHLAENDER.

Chez les Faisans WASSINK a étudié le premier au niveau de l'intestin des nodules d'apparence fibro-sarcomateuse déterminés par *Heterakis*. Il s'agit d'une simple lésion inflammatoire de typhlite verruqueuse. On avait pensé d'abord qu'elle était déterminée par l'*Heterakis* banal vivant normalement dans la lumière du cæcum des faisans et qui s'introduit accidentellement dans la muqueuse intestinale. Mais le professeur HENRY, d'Alfort, a montré par l'étude d'un grand nombre de cas qu'il s'agit d'une espèce spéciale *H. isolonche* dont les mœurs particulièrement agressives pour la paroi du cæcum causent les nodules de réaction caractéristiques de l'affection.



FIG. 35. — Empruntée au Mémoire de Lucet et Henry (Bull. de la Soc. centr. de méd. vétér., 1911). — Typhlite verruqueuse des Faisans — Micro-photo montrant les œufs pondus dans les tissus.

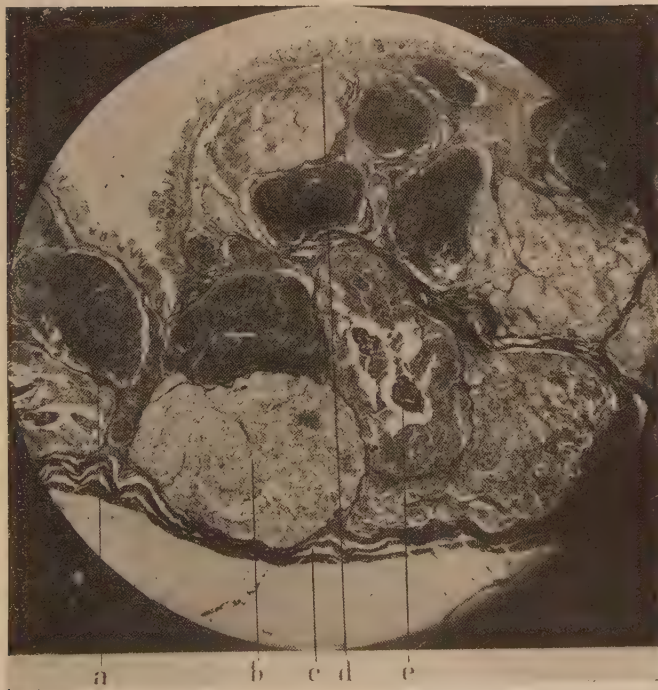


FIG. 36. — *Id.* — Lésions confluentes.

a, b, nodules ; *c*, restant de la musculense ; *d*, muqueuse ; *e*, section d'un ver. Ces nodules de réaction inflammatoire parasitaire, en dépit de leur texture fibrosarcomateuse, ne doivent pas être pris pour des néoplasies conjonctives vraies.

Il nous reste enfin à signaler une observation encore unique de MERCIER et BAILLY sur la présence d'un Acarien dans un cas de myxosarcome du sac aérien chez la poule.

* * *

BIBLIOGRAPHIE

- HYERONIMI. — Beitrag zur Frage der Genese des Mittelfusscarcinoms beim Haushuhn in Hinsicht auf die Ansielung der Cnemidocoptesmilbe. *Zeitsch. f. Infektionskrankh. d. Haust.*, Bd 25, 1924, p. 194.
- LETULLE et MAROTEL. — Nodules parasitaires des cæcums chez le Faisan (*Bull. de la Soc. centr. de med. veter.*, p. 268, 23 mai 1901, 2 fig.).
- Etude des typhlites parasitaires ; nodules des cæcums parasitaires chez le Faisan (*Arch. de Parasit.*, XII, n° 3, 10 février 1909, p. 361-368, 2 fig.).
- MERCIER et BAILLY. — Myxosarcome avec Acariens chez une poule. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, n° 80, p. 263.
- RAILLIET et LUCET. — Observations et expériences sur quelques Helminthes du genre *Heterakis* Dujardin (*Bull. de la Soc. zoologique de France*, XVII, p. 120, séance du 10 mai 1892).
- WASIELEWSKI. — Phénomènes de croissance atypique d'origine parasitaire. *Rev. Path. comp.*, 1913, n° 98, pp. 22-28.
- Ueber Geschwulstbildung in Geflügelmagen bei Dyspharagus-Infektion. *C. R. Conférence Intern. du Cancer. Bruxelles*, 1914.
-

CHAPITRE VIII

PARASITES VÉGÉTAUX

Nous nous bornerons à résumer le bilan entièrement négatif des nombreux travaux relatifs à leur rôle supposé dans la genèse des tumeurs.

BLASTOMYCÈTES

On n'a jamais réussi à mettre en évidence un seul cas probant de tumeurs malignes spontanées ou expérimentales qui puisse leur être rapporté.

Les premières études furent celles de RUSSELL (1890) qui considérait certains corpuscules fuchsinophiles comme des parasites, libres ou endocellulaires. Ces formations étaient en somme identiques à celles que d'autres auteurs avaient antérieurement considérées comme des *Coccidies*.

BUSSE (1894) crut pouvoir préciser les analogies de ces formations avec les *Blastomycètes* vrais. Il avait obtenu une culture pure de levure virulente chez une femme ayant été atteinte d'abcès multiples et d'un sarcome auquel elle avait succombé au bout de 13 mois.

L'expérimentation lui montra que les souris et les lapins étaient les animaux les plus sensibles à l'inoculation tandis que les chiens et les chats l'étaient beaucoup moins. BUSSE pensait avoir isolé des cultures de levure pure de sarcome, mais il reconnut n'avoir pas obtenu de tumeur maligne chez les animaux.

SAN FELICE (1895) identifie le parasite à un *Blastomycète* découvert par lui et qui offrait deux variétés, l'une isolée des prunes : le *Saccharomyces neoformans*, l'autre d'un cancer primitif du foie d'un cheval, le *S. lytogenes*. Ces expériences poursuivies pendant des années sur les animaux les plus divers conduisaient le plus souvent à des infections locales ou généralisées et parfois à des tumeurs qu'il identifiait aux tumeurs malignes humaines. MAFFUCI et SIRLEO (1895) dont les recher-

ches portèrent sur 39 tumeurs différentes (homme, chien, poule, etc...) furent moins affirmatifs dans leurs conclusions, sans toutefois refuser aux *Blastomycètes* tout rôle cancérigène. Vinrent ensuite de nombreux travaux n'apportant aucun élément nouveau et pour l'étude critique desquels on pourra se reporter au travail de WLAEFF (1901).

Parmi ceux qui acceptent, du moins au début, avec plus ou moins de réserves, le rôle cancérigène, citons :

CURTIS (1895), D'ANNA (1895), ROSSI, DORIA (1896), SAWTCHENKO (1898), PLIMMER (1899), LÉOPOLD (1900).

Parmi les opposants : STRÖFE (1892), CORNIL (1894), NICHOLS (1900), CARNINI (1901), FRANCHETTI (1910), ALESSANDRI (1911).

En 1910, GALEOTTI et PENTIMALLI orientent la question dans une voie un peu différente. Selon eux les toxines des *Blastomycètes* pathogènes exerceraient sur les tissus une action spéciale pouvant conduire à la néoplasie.

SAN FELICE poursuivant ses travaux pendant les années 1911, 1912, 1913, croyait pouvoir dégager les résultats expérimentaux suivants :

1^o Chez les animaux sensibles (rats, cobayes) : simples infections généralisées.

2^o Chez les autres (chien) on peut avoir des tumeurs malignes en proportion supérieure par rapport aux animaux normaux.

3^o Chez le rat comme chez le chien, les toxines utilisées seules pourraient avoir une action cancérigène même lorsque les parasites eux-mêmes ont disparu.

Depuis lors les investigations dans cette voie ont été abandonnées et la théorie blastomycétique a été éliminée : 1^o en raison de la difficulté (pour ne pas dire l'impossibilité) d'obtenir des cultures en partant de tumeurs fermées, non infectées ; 2^o en raison du caractère purement inflammatoire des lésions expérimentales produites sur les animaux.

MUCOR RACEMOSUS

OTTO SCHMIDT, il y a 20 ans, crut avoir isolé d'une série de cancers humains un agent pathogène de nature protozoaire qu'il cultiva ensuite en symbiose avec le *Mucor racemosus*. Ces cultures produisaient par inoculation aux animaux des tumeurs qui lui parurent avoir une structure maligne. D'autre part, elles offraient un développement continu avec des ulcérations et parfois des métastases. Il en conclut que l'origine des tumeurs, en général, était exclusivement parasitaire et que

même dans les tumeurs provoquées par le badigeonnage au goudron, *ce dernier ne jouait qu'un rôle préparatoire*, l'agent pathogène étant un parasite inconnu jusqu'ici.

L'auteur allemand s'étant étonné de voir que ses travaux restaient méconnus, BLUMENTHAL lui a répondu que cela provenait de ce que personne n'avait pu les vérifier. Depuis lors, les seules recherches confirmatives ont été celles de WILLIAM SCHMIDT et de REHORN. Ce dernier aurait obtenu des cultures sur *Mucor* en partant de tumeurs non ulcérées. Leur inoculation à 70 rats aurait donné sur deux animaux après 1 mois et 2 mois deux résultats positifs (sarcomes dont 1 greffé).

REHORN aurait trouvé, d'autre part, dans le sang des sujets cancéreux, des corps sphériques analogues à ceux décrits par SCHMIDT comme protozoaires.

Ces résultats expérimentaux surtout chez le rat sont peu démonstratifs et depuis lors aucun auteur n'est revenu sur la question.

* * *

BIBLIOGRAPHIE

- AIEVOLI. — Ricerche sui Blastomiceti nei neoplasmi. *Centralbl. für Bakter.*, 1896, p. 745-749.
- I neoplasmi in rapporto alla parasitologia. *Corriere san.* Milano, 1899, 652, 69.
- ANNA (d'). — Etiologia del cancro. Monographie, 1894.
- Ulteriori ricerche sui Blastomiceti nei tumori maligni. Policlinico, 1897.
- BEHLA. — *Z. für Hyg.*, 1899.
- BRA. — Culture *in vitro* des cellules cancéreuses. Monographie. Poinat éditeur, 1909.
- BONOME. — Sull importanza dei Blastomiceti nei tumori. *Atti del R. Istituto Veneto*, 1898.
- BUSSE (O.). — « Ueber Saccharom. homin. ». *Virchow. Arch.*, 1895, CXL, p. 23-46.
- « Experim. Unters. üb. Sacchar. ». *Virchow's Arch.*, 1896, CXLIV, p. 342. — *Id.* « Die Hefen als Krankh. ». Berlin, 1897.
- CURTIS. — « Contribution à l'étude de la saccharose humaine ». *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896. — Curtis. *La Presse Médicale*, 1895, 28 septembre. — Curtis. *Soc. de Biol.*, 1895, novembre.
- EINBERG. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1902.

- GILCHRIST (T.-C.) et STOKES (W.-R.). — *Journal of experimental Medicine*, 1895, III.
- HECTOEN (Ludwig). — *Journal of experimental Medicine*, 1899, nos 3 et 4, p. 261, cité par *La Presse médicale*, 1900, 9 juin.
- MAFFUCI et SURLEO. — « Ueber die Blastomyt. als Infectionser. bei bösart. Tumor ». *Zeitschr. f. Hyg.*, 1898, XXVII.
- NICOLLS. — *J. of Med. Research.*, 1902.
- PAWLOWSKY. — *Centralbl. f. Bakt.*, 1899, nos 2 et 3, p. 55-58.
- PODWYSSOTZKY. — *Presse médicale*, 1900, 14 février.
- *C. f. Bakt.*, 1900.
- *Presse médicale*, 22 avril 1899.
- RICHARDSON. — *J. of Med. Research*, 1900.
- ROBERTSON et WADE. — *Lancet*, 1905.
- RONCALI. — *Centralbl. f. Bakt.*, 1895, nos 14 et 15, p. 353-368 ; p. 432-434.
- SAN FELICE. — *Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk.*, 1895, XVII, p. 113-625 ; XVIII, p. 521, 1898, XXIII, p. 276-311 ; *Zeitschr. f. Hyg.*, 1896, XXI, p. 32-56, 394-417 ; XXII, p. 171.
- SCHMIDT (O.). — *Mschr. Geburtsh.*, 17, 1083 (1903).
- *Zbl. Bakter. I Orig.* 47 (1908), 52 (1909).
- *Münch. Med. Woch.*, 1904, Nr 14 u. 16 ; 1906, Nr 4.
- *Mitteilungen aus O. Schimmdts Laboratorium für Krebsforschung*, H. I u. 2.
- SCHMIDT (W.). — *Vortrag* 19. I. 1927 (Cancer Research für Irland).
- *Zbl. Bakter. I Orig.* 109 (1928).
- WLAEFF. — *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 1^{er} décembre 1900. Voir aussi *Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris*, 27 novembre 1900 et 13 février 1901 (nos 6 et 7). — *Bulletins de l'Académie de Médecine*, 20 novembre 1900. — *Journal de Médecine de Paris*, nos 3, 1901.
-

CHAPITRE IX

TUMEURS VÉGÉTALES

Nous laissons de côté, ici, les tumeurs végétales (galles diverses, crown-gall, etc.) dont les homologues avec les tumeurs animales nous paraissent des plus discutables. Leur étiologie est liée au *Bacillus Tumefaciens* de SMITH. On se reportera, pour la question, aux études récentes de MAGROU, ROBINSON, VASILIU ainsi qu'aux exposés apportés dans les traités relatifs à la pathologie comparée des tumeurs.

CHAPITRE X

ÉPIDÉMIOLOGIE ET CONTAGION DANS LES CANCERS

Sans vouloir nous étendre sur ces deux notions importantes mais des plus discutées et qui exigeraient une étude critique spéciale nous devons remarquer cependant qu'elles sont, pour certains auteurs étroitement liées à celle du parasitisme.

Le parasitologiste anglais SAMBON, un des partisans les plus convaincus de cette doctrine, lui a consacré une série d'articles dans lesquels il apporte le résultat de ses investigations. Il a poursuivi ces dernières dans plusieurs pays (Hollande, Islande, Italie) avec une méthode et une patience auxquelles il faut rendre hommage. Néanmoins les documents recueillis ne furent ni assez nombreux, ni assez décisifs, pour entraîner la conviction (1).

D'autre part, NÈRGE a poursuivi en France une enquête personnelle dans la région du Tarn. Il signale le fait intéressant d'une forte pro-

(1) Dans son Mémoire de 1925 (*Journ. of Trop. Med.* n° 3, p. 39) SAMBON souligne l'inégalité de la répartition topographique du cancer en Islande. Assez fréquent dans les agglomérations côtières où abondent les parasites (rats, souris, mouches, insectes, etc.) il ferait au contraire défaut dans les villages isolés par des glaciers ou des étendues désertiques et qui sont indemnes de parasites. SAMBON a surtout trouvé des *Blattes* principalement *B. germanica* et un Coléoptère carabide du genre *Prystomychus* (*P. terricola*). Les *Oxyures vermiculaires* sont fréquents, les *Ascaris* rares, les *Trichocephales* inconnus.

L'auteur fit des constatations de même ordre bien que moins nettes dans certaines vallées italiennes : cas de villages, de rues, de maisons à cancer coïncidant avec la présence de parasites (sur ce point divers auteurs ont souligné l'absence de preuves décisives).

Dans son second Mémoire (*id.*, 15 août 1926, pp. 233-287) Sambon revient à propos de nouvelles observations faites en Hollande et en Italie sur l'existence de véritables stations d'une endémicité notoire. Il conteste le rôle de l'hérédité et insiste, au contraire, sur l'existence de foyers de tumeurs humaines et animales diverses entre lesquelles il établit une relation.

portion de sujets cancéreux chez les boulangers et leurs voisins immédiats. Cette observation serait assez favorable au rôle cancérigène possible du *Gongylonème* de FIBIGER. On sait, en effet, que la larve de ce *Spiruridé* infeste non seulement la *Blatte* mais certains *Tenebrionidés* et *Scarabeidés* qui vivent dans la farine. La vérification de cette hypothèse serait donc des plus importantes et elle mérite d'être poursuivie.

En définitive, il faut reconnaître que jusqu'ici nous ne disposons d'aucun fait probant pas plus pour la contagiosité du cancer que pour le rôle éventuel qu'y joueraient les parasites.

La notion des villages, des rues et des maisons à cancer reste toujours des plus problématiques malgré les études récentes dont elle a été l'objet. (En particulier, en France, études de PARIZOT, de A. DE COULON.)

Il semble bien qu'on doive faire les mêmes réserves sur la question qui avait fait initialement l'objet d'intéressantes observations de BORREL. Les recherches entreprises sur ce point par la plupart des auteurs n'ont pas donné de résultats confirmatifs. On sait que Miss SLYE, en particulier, après les observations poursuivies dans le grand élevage de l'Institut du cancer de Chicago, soutient que l'hérédité est la cause principale, sinon exclusive, des inégalités observées dans la fréquence des tumeurs spontanées (Lots de souris soumises aux mêmes conditions d'hygiène et de nourriture).

En définitive, ces questions gardent leur grand intérêt mais appellent de nouvelles recherches avant qu'on puisse les considérer comme résolues. Aussi, sans vouloir contester l'utilité des mesures hygiéniques préventives il faut bien noter qu'elles sont loin d'avoir la même efficacité dans les divers groupes de parasites.

Ainsi, dans cet ordre d'idées, la prophylaxie aura une efficacité certaine dans les cancers distomiens liés à l'ingestion de poissons crus, dans ceux des diverses Bilharzioses. Par contre, elle reste aussi incertaine dans ses résultats que difficile à réaliser, à propos d'autres groupes, par exemple, pour les tumeurs mammaires des souris à *Muspicæa*. Nous resterons dans l'incertitude tant qu'on n'aura pas réussi à garder des générations libres à l'abri de ce parasite. Il en est de même pour les épithéliomes à *Demo-dex* étant donné le caractère banal de ces derniers.

Encore plus grand est le doute relatif aux tumeurs du tube digestif susceptibles d'être rapportées à des parasites d'ordre banal ou habituel. Pour ces derniers la prophylaxie paraît dans certains cas rationnelle mais difficile (*Amibes*). Dans d'autres, elle reste assez arbitraire ou hypothétique. Telle est, par exemple, la prescription rigoureuse parfois for-

mulée par certains auteurs des légumes crus et des salades surtout lorsqu'ils sont cultivés sur les champs d'épandage (BORREL).

Un fait intéressant signalé par Bosc mériterait d'être vérifié : Dans certains villages de la région méridionale dont les habitants ont l'habitude d'absorber à jeun des escargots crus le cancer de l'estomac serait particulièrement fréquent. La présence connue de certains Protozoaires sur les escargots suffirait à justifier des recherches sur ce point particulier.

Tout récemment la question de la contagiosité a fait l'objet à l'Académie de Médecine d'une discussion ouverte par un Mémoire de CHATON. Cet auteur ayant, comme certains devanciers, rassemblé des exemples de cancers en apparence groupés dans certaines régions, villages ou quartiers concluait à la contagiosité et à la nécessité d'une prophylaxie que, d'ailleurs, il ne précisait pas. Cette façon de voir a été combattue par A. LUMIÈRE (1) et surtout par REGAUD (2) au Mémoire desquels il convient de se reporter.

Selon nous et conformément à ce qui sera développé au chapitre suivant les questions d'épidémiologie et de contagiosité ne doivent plus être considérées comme liées exclusivement à celle des parasites cancérogènes proprement dits.

Nous allons voir, en effet, que la notion importante d'un virus cancérigène a cessé d'être liée à ces derniers et a pris une valeur beaucoup plus générale. Nous estimons que la notion des foyers de tumeurs spontanées garde en pathologie comparée, comme chez l'homme un intérêt considérable et qu'elle est loin de pouvoir être écartée.

(1) A. LUMIÈRE établit d'une façon à la fois précise et élégante que le simple hasard peut entraîner des groupements de cancer susceptibles de laisser croire à un lien étiologique commun et à une contagion éventuelle.

(2) Regaud a insisté, en particulier, sur la « confusion de terminologie ou de définition qui fait attribuer abusivement à la contagion ce qui n'est qu'apparition de cancers dans un groupement animal ou humain exposé à une même cause cancérogène, parfois à une cause cancérogène collective ». Il montre d'autre part « que dans l'hypothèse de la contagion des cancers, après une période d'incubation très prolongée, nous devrions observer dans les professions médicales (médecins, infirmiers, infirmières, domestiques d'Hôpitaux, etc.) une proportion de cancers plus élevée que dans les professions sans contact avec les malades ce que personne depuis le temps qu'on accumule, qu'on décompose et qu'on retourne de toutes façons les statistiques de cancer n'a jamais constaté ».

BIBLIOGRAPHIE

- AUVRAY. — *Bull. Acad. Médecine*, t. XCVII, pp. 353, 354, 355, 398, 420, 441.
- CHATON. — Contribution à l'étiologie du cancer. *Bull. Acad. Médecine*, t. XCIX, p. 344.
- COULON (A. de). — Etude de la répartition des cas de cancers dans les villes de N... et de F... de 1901 à 1924. *Bull. Assoc. fr. du cancer*, 1927, t. XVI.
- Répartition du cancer et facteurs exogènes. *Bull. Assoc. fr. du cancer*, 1928, t. XVII.
- LUMIÈRE (Aug.). — La contagion, l'hérédité et le hasard dans le cancer. *Bull. Acad. Médecine*, t. XCVIII, p. 89.
- PARIZOT. — Recherches sur la propagation du cancer. *Rev. Hyg.*, janvier 1928.
- REGAUD. — Sur la prétendue contagiosité des cancers. *Bull. Acad. Médecine*, t. XCIX, n° 23, p. 617 et *Arch. Institut Radium*, fascicule III, vol. I.
-

LIVRE IV

CHAPITRE [XI

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

L'association du parasitisme et des tumeurs malignes pour laquelle nous reconnaissons plus loin, au chapitre des conclusions, six groupes de faits de valeur inégale soulève une série d'interprétations contradictoires que nous allons envisager successivement :

I. Première hypothèse à éliminer :

L'association du parasitisme et des tumeurs serait purement accidentelle. Cette opinion, sauf pour les Acariens n'est guère soutenable :

1^o Parce que l'expérimentation a établi dans plusieurs cas (épithéliome spiroptérien, sarcome hépatique du rat, etc.) le rôle pathogène du parasite.

2^o Parce que la fréquence des tumeurs chez les sujets infestés (par exemple bilharziose) dépasse de beaucoup celle observée à l'état habituel. Il faut même souligner que, d'une façon générale le rôle du parasitisme doit s'exercer *plus souvent qu'on ne le croirait d'après la simple constatation*. En effet beaucoup de parasites disparaissent par élimination (par exemple dans le sarcome du foie) ou ne séjournent que temporairement dans les tissus. Ce dernier fait sur lequel BORREL a insisté fort justement à plusieurs reprises, a une grande importance. Quelle que soit en effet la nature des lésions et leur mécanisme : inoculation du virus (suivant BORREL) ou simplement sclérose post-inflammatoire avec nodules épithéliaux de régénération (testicule, mamelle, etc.) on ne doit pas exclure *a priori* qu'un parasitisme transitoire puisse être pathogène.

3^o Une autre méthode de démonstration susceptible d'être invoquée en faveur du rôle cancérogène des parasites a été utilisée par ARLOING

et JOSSERAND (1926-1928). Elle consiste à faire ingérer à des animaux particulièrement sensibles au parasitisme des fèces provenant de malades atteints de cancer, en particulier du tube digestif. Ces auteurs ont fait absorber chaque jour à une série de 15 souris, quelques gouttes d'une suspension dans l'eau de selles de cancéreux. Un même nombre de souris témoins recevaient une nourriture identique, mais sans souillures par les fèces. Dans les deux lots on pratiqua des traumatismes (en particulier sur la mamelle), dans l'espoir de localiser un néoplasme. Les animaux du premier ne montrèrent aucune néoformation au niveau des points traumatisés, mais l'un d'entre eux offrit au bout de trois mois (autopsie) une végétation papillomateuse de la région du cardia renfermant un parasite (analogue d'après les auteurs au Gangylyonème de FIBIEGER). Deux autres offrirent (après 3 mois 1/2 l'un des nombreux parasites intra-hépatiques (*Cysticercus fasciolaris*) sans transformation sarcomateuse ; l'autre un petit kyste juxta-pylorique du volume d'une cerise renfermant un parasite idem au voisinage duquel la muqueuse duodénale présentait une réaction glandulaire adénomateuse. Enfin deux animaux montrèrent l'un une nodosité intestinale du volume d'une cerise avec un parasite et l'autre une hypertrophie simple des glandes salivaires avec parasite et il s'agissait dans ces deux cas de *Muspicea Borrelli*. Au total on nota 5 cas de parasitisme sur 16 alors que les animaux témoins n'en montrèrent aucun. Les auteurs lyonnais indiquent eux-mêmes que le lien pathogénique entre cette infestation parasitaire et les fèces des cancéreux, ne peut ici être affirmée puisque la nourriture et l'eau n'avaient pas été stérilisées. Ils entreprirent donc une seconde expérience dans laquelle les souris isolées recevaient des fèces, provenant d'un même cancéreux, mêlées à une nourriture stérilisée à l'autoclave (en évitant la carence par l'administration du jus de citron). Sur les 20 souris ainsi traitées 2 seulement montrèrent une néoplasie (sans parasitisme). Dans un cas un épithéliome dendritique de la mamelle, dans l'autre, un petit papillome gastrique. ARLOING et JOSSERAND reconnaissent « *qu'on ne saurait être trop prudent dans l'interprétation de ces faits,* » Ils n'établissent pas en effet que les cancers du tube digestif offrent un parasitisme cancérigène susceptible de se retrouver chez la souris, mais ils permettent de supposer déjà que l'intestin humain cancéreux peut être une voie de transit parasitaire entre la blatte ou le chat d'une part et la souris d'autre part ; les parasites faisant un transit accidentel chez l'homme seraient comme révélés chez la souris qui présente une sensibilité particulière à un parasitisme spécifique pour elle. Et ils concluent de la façon suivante : « aller plus loin et vouloir éta-

blir une relation de cause à effet certaine entre ce transit accidentel et le cancer, est un pas encore difficile à franchir ».

Quoi qu'il en soit, il y aura lieu de vérifier si comme l'indiquait la première série expérimentale, l'intestin cancéreux humain abrite parfois des parasites ordinairement développés chez les animaux (par exemple chat pour le *Cysticercus fasciolaris*). La possibilité de ces transits anormaux a déjà été envisagée et leur rôle éventuel dans l'étiologie des tumeurs se trouve pour la première fois indiqué avec netteté dans une conférence de BRUMPT (1922, Société de Médecine et de chirurgie de Rio de Janeiro), malheureusement passée inaperçue (1). Plus récemment, JOYEUX (*Paris Médical*, 1926) a également souligné l'importance de cette notion qui a inspiré l'expérimentation des auteurs lyonnais.

En résumé (même si on réserve le développement ultérieur de cette dernière question) on voit que le rapport étiologique entre les parasite et les tumeurs est déjà établi pour certains d'entre eux d'une façon rigoureuse, à la fois par les constatations histologiques et l'expérimentation.

II. Deuxième hypothèse :

Le parasite serait l'agent pathogène de la tumeur.

A éliminer également en raison des faits suivants :

a) *Absence habituelle des parasites dans les tumeurs* auxquelles ils sont parfois associés (par exemple développement des tumeurs cutanées en dehors des Acariens, de l'épithéliome des voies biliaires, en dehors de la distomiase, des cancers mammaires de souris, en dehors de Muspicea, etc.)

b) *Rôle nul des parasites dans un nombre encore plus considérable de tumeurs* où leur absence complète est bien établie, par exemple dans les tumeurs issues d'irritations ou d'intoxications diverses (goudron et ses dérivés, arsenic, rayons X, radium, etc.).

III. Troisième hypothèse :

Le parasite serait le porteur d'un virus exerçant une action cancérogène spécifique.

Nous touchons ici au point fondamental du problème. C'est en effet

(1) Antérieurement BRUMPT avait déjà abordé la question dans une note à la Société de Biologie, 1921, t. 85, p. 203 sur le mode de pénétration des Nématodes dans l'organisme des Mammifères.

cette conception qui paraît avoir dominé les travaux de BORREL. Toutefois les arguments qu'on peut invoquer en sa faveur restent jusqu'ici d'ordre plutôt indirect et théorique.

1° Le premier est l'existence des épithélioses et de façon plus générale des maladies à inclusions. On décrit sous ce dernier nom une série d'affections observées chez des animaux divers et dans lesquelles le cytoplasme offre d'une façon assez habituelle des corpuscules ou inclusions d'aspect spécial (1).

Pour l'objet de notre étude ce sont surtout les inclusions qui nous intéressent. Une première interprétation ordinairement écartée s'inspirait de l'étude des Coccidies et des parasites de la malaria et voyait dans les inclusions le virus lui-même (parasites figurés). Une opinion plus commune considère la partie centrale seule comme le parasite, la zone périphérique proviendrait d'une réaction protoplasmique (notion des Chlamydozoaires de PROWAZEK) par apposition aux Strongyloplasmes (parasites nus de LIPSCHUTZ).

Enfin une dernière interprétation rapporte en totalité l'inclusion à une dégénérescence du cytoplasme et dans un cas l'expérimentation a pu valider cette conception. GLASER a montré en effet que les corps polyédriques observés chez les chenilles pouvaient être séparés de l'agent infectieux proprement dit et dans ces conditions perdent complètement leur rôle pathogène. Mais quel que soit l'intérêt de ces épithélioses et des inclusions correspondantes (2) *il faut bien reconnaître que ces der-*

(1) a) Ces derniers siègent le plus souvent dans le cytoplasme (mosaïque du tabac, clavelée, vaccine et variole, épithélioma contagieux des oiseaux, *Molluscum contagiosum* humain, rage, lymphocystis des poissons, myxomatose infectieuse du lapin, et probablement la variole des carpes.

b) Les inclusions nucléaires sont moins fréquentes (maladie polyédrique des chenilles, herpès symptomatique, infection des lapins par le virus III, lésions des glandes salivaires du cobaye, maladie de Borna, etc...). Plus rares enfin sont les maladies à inclusions mixtes cytoplasmiques et nucléaires (small pox alastrim, paravaccine). Ajoutons le cas particulièrement intéressant des verrues dans lequel les inclusions n'ont pas été signalées mais qui se reproduisent par virus filtrant. Le trachome pourrait être rapproché des virus épithéliotropes par la présence de ses inclusions, mais le désaccord règne encore sur le caractère et la signification de ces dernières. Dans ces diverses affections il existe des affinités incontestables entre certains virus. Par exemple entre celui du *Molluscum contagiosum* lui-même et l'épithélioma contagieux.

(2) On se reportera pour l'exposé général de la question aux Revues critiques de PHILIBERT, (*Annales de médecine*, 1924), FINDLAY et LUNDFORD, (*Brit. Jour. of Exp. path.*, 1926), DE COUTIÈRE (*Biol. Méd.*, 1926) et à celle

nières n'ont jamais été signalées dans les tumeurs, associées au parasitisme. Jusqu'ici, par conséquent, aucune particularité cytologique ne distingue dans un type déterminé de tumeurs les cas de ce dernier groupe.

2° Chez le rat BORREL a réalisé dernièrement une expérience des plus élégantes. Des rats porteurs de *Tænia crassicolis* et infestés en même temps par le bacille de la lèpre (par ingestion de muscles de rats lépreux) ont ainsi développé simultanément le sarcome hépatique habituel et des nodules lépromateux à sa périphérie. Cette évolution simultanée de deux processus dont l'un est d'origine infectieuse sûre, n'apporte toutefois qu'un argument de simple présomption en faveur de l'origine infectieuse indirecte de la néoplasie. Elle établit la migration du bacille lépreux, mais pas celle d'un virus cancérigène.

3° Le troisième argument est l'existence actuellement démontrée dans les sarcomes des oiseaux d'un produit pathogène filtrant représentant probablement un virus et qui permet de reproduire la tumeur en l'absence de l'élément cellulaire lui-même. On sait l'importance considérable prise par cette notion dans le développement des études expérimentales sur le cancer, mais il ne faut pas perdre de vue que cette notion du virus filtrant n'est nullement liée à celle du parasitisme. Au contraire le rôle cancérigène de ce dernier est plutôt faible chez les oiseaux (1). Il paraît en être de même chez les Poissons. En somme la notion du virus filtrant est d'ordre plus général ; elle s'applique non seulement à la tumeur dite de PEYTON ROUS, mais à l'ensemble des sar-

plus récente de RIVERS (*Jour. of Bact.*, 1927 et *Am. Jour. of Pathol.*), ainsi qu'aux monographies de HANDUROY (*Les ultra-virus*, Masson édit., 1928) et de RIVERS (*Filterable virus*, 1928). Baillière éditeur. Londres.

(1) Nous ne pouvons traiter ici avec tous les développements nécessaires la question des tumeurs infectieuses des oiseaux ; on se reportera aux trois monographies suivantes faites dans le laboratoire de M. PEYRON : PÉCHENARD, Thèse Paris 1926, première étude faite en France et surtout MAKOWER « Tumeurs spontanées » et NICOLAI « Données expérimentales », 1931 thèses *idem*. On peut se reporter également aux travaux de PEYRON, parus dans les *Bull. de l'Ass. franç. du cancer* depuis 1919. Pour établir définitivement que la tumeur étudiée par lui n'était pas un simple granulome (objection faite en France par BRAULT et DURANTE). PEYRON s'est efforcé de comparer et de greffer les sarcomes spontanés du coq et de la poule. Aux trois souches de son laboratoire les premières greffées en France, est venue s'ajouter à l'Institut Pasteur une quatrième dûe à TRUCHE. Un autre sarcome a été greffé en Italie, un en Allemagne, deux à Londres, trois au Japon et six à l'Institut Rockfeller. Tous ces cas se reproduisent à la fois par greffe et par filtrat. Ces sarcomes par leur structure et leur évolution sont identiques à ceux des Mammifères.

comes des oiseaux. Il est probable qu'elle sera étendue un jour aux sarcomes des Mammifères en particulier aux sarcomes musculaires ou myomes malins (voir PEYRON, *Atlas du Cancer : tumeur des muscles*).

Il s'agit donc d'une notion fondamentale déjà acquise et dont le développement ultérieur ne paraît pas directement lié aux divers cas particuliers du parasitisme. Voici maintenant les objections plus directes au rôle des parasites comme vecteurs du virus cancérigène.

a) Certains parasites (Amibes, Trichiuris, etc.) qui produisent des lésions profondes de la muqueuse, déterminant la pénétration d'agents infectieux divers, n'entraînent pas de lésions néoplasiques (argument plutôt discutable).

b) Au contraire, d'autres tels que les poux, les puces et les moustiques qui déterminent des lésions nombreuses sur les téguments et sont les vecteurs habituels de nombreuses maladies microbiennes ou à Protozoaires ont un rôle cancérigène absolument nul.

c) Le petit nombre de cas de cancers survenant après infestation parasitaire, contraste avec le pourcentage beaucoup plus élevé des individus frappés dans les maladies infectieuses.

d) Le cancer et même les lésions pré-cancéreuses n'apparaissent qu'après une phase prolongée de réaction hyperplasique et parfois métaplasique des tissus qu'il est difficile de rapporter à un virus : par exemple Trichines dans le cancer de la langue ; longue irritation parasitaire pouvant atteindre 20 ans.

D'autre part les parasites déterminent souvent cette même phase en dehors du cancer. Il est donc plus logique d'y voir un processus général de régénération.

e) La notion d'une réceptivité ou sensibilité spéciale d'un individu ou d'un organe est passée actuellement au premier plan de la parasitologie comparée des tumeurs. Certains types néoplasiques ont une fréquence très inégale suivant les espèces, par exemple la tumeur du rein de type mixte issue du blastème métanéphrique, rare chez la plupart des Mammifères, est relativement fréquente chez le lapin et encore plus importante chez les oiseaux (coq). Elle représente même chez le porc la grande majorité des tumeurs épithéliales observées chez cet animal.

Dans une espèce donnée l'inégalité de prédisposition suivant la race est depuis longtemps démontrée ; par exemple, pour le cancer spirop-térien du rat, les rats pie sont surtout frappés. C'est sur ce point fondamental que la doctrine de BORREL se trouve en contradiction avec une série d'études récentes. L'éminent maître de Strasbourg n'a pas fait d'objections sur ce point à FIBIGER mais, pour le sarcome du rat, il

adopte une interprétation différente de celle de BULLOCK et de CURTIS. Alors que les auteurs de l'Institut Crocker mettent sur le compte d'un facteur racial ou héréditaire l'absence de réaction néoplasique au Cysticerque, BORREL *incriminerait plutôt l'absence de virus dans certains parasites dénués*, par ce fait, du pouvoir cancérigène.

A vrai dire, le rôle de la prédisposition individuelle ou héréditaire (1) ou, de façon plus générale, celui du terrain biologique se retrouve dans nombre de maladies microbiennes ; c'est un fait établi depuis longtemps et qui ne saurait suffire à écarter une pathogénie infectieuse des tumeurs. Malgré tout il faut bien reconnaître qu'un type néoplasique important en pathologie humaine, le neuro-épithéliome rétinien de l'enfance, apporte une démonstration impressionnante du rôle de l'hérédité (mutation germinale) dans la genèse des cancers. Cette tumeur frappe en effet au même âge et dans une même famille non *seulement les frères et les sœurs, mais encore des cousins éloignés n'ayant pas été élevés ensemble*. Il est évident que ces faits rendent peu probables l'hypothèse d'une endémie ou contagion familiale analogue à celle invoquée par BORREL à propos des cages à cancer pour les souris ; mais néanmoins ils ne sauraient suffire à éliminer rigoureusement l'hypothèse d'un virus. Il ne faut jamais oublier les exemples célèbres dans l'histoire de la bactériologie de lésions chroniques, dont l'origine infectieuse avait paru d'abord invraisemblable.

f) Une autre objection importante est tirée du polymorphisme des divers parasites et de leurs milieux d'élection. Cette multiplicité des facteurs intermédiaires éventuels ne cadre guère avec l'existence ou la transmission d'un agent ou virus cancérigène. Et il en est de même de la durée inégale et parfois très prolongée de la phase pré-cancéreuse des lésions.

Mais ces objections quelle que soit leur valeur, restent d'ordre théorique et ne tiendraient certainement pas devant un fait nouveau d'ordre expérimental établissant qu'un virus cancérigène provient du parasite lui-même.

Disons pour conclure que la voie de recherches ouverte par les études

(1) Nous ne voulons pas aborder ici la question de l'hérédité des tumeurs. Indiquons simplement que les faits fondamentaux observés par Miss SLYE chez la souris peuvent recevoir une explication légèrement différente de celle qui leur fut attribuée au début. L'interprétation mendelienne est probablement moins simple qu'on ne l'avait cru et, d'autre part, les divers facteurs étiologiques (traumatisme infectieux, etc.) ne sont nullement éliminés comme on avait paru le croire d'abord par le facteur héréditaire.

fondamentales de BORREL est loin d'avoir encore donné tout ce qu'on peut en attendre. La vérification de ses hypothèses de travail ne pourra que donner lieu à de nouvelles discussions ou recherches qui seront des plus utiles, mais actuellement le rôle cancérigène d'un virus chez les Mammifères n'est encore établi ni par l'étude du parasitisme ni par l'expérimentation. Au contraire dans l'étude des sarcomes des oiseaux et malgré le scepticisme de certains auteurs tels que CARREL, ce rôle s'affirme de plus en plus *malgré qu'ici le rôle du parasitisme paraisse plutôt restreint*. Ainsi les deux notions l'une spéciale, celle du parasitisme, l'autre générale celle du virus cancérigène, ne doivent plus être liées l'une à l'autre aussi étroitement qu'on l'a fait jusqu'ici.

IV. Quatrième hypothèse :

L'action cancérigène des parasites s'expliquerait simplement par des facteurs d'ordre biologique général de même nature que ceux qui entrent en jeu dans diverses variétés de cancers spontanés ou expérimentaux. Il faut reconnaître que cette interprétation est soutenue par la plupart des auteurs, surtout parmi les pathologistes et les parasitologues, et c'est celle que développait FIBIGER.

Sur ce point la vieille théorie des irritations ou inflammations chroniques se trouve renouvée par les données biologiques modernes relatives aux régénérations et surtout par les découvertes récentes relatives au rôle cancérigène du goudron et de ses dérivés, de l'arsenic, des rayons X, du radium, etc.

Il est incontestable en effet que la reproduction d'un type déterminé de tumeur par un ou plusieurs de ces agents, laisse peu de vraisemblance à l'hypothèse d'une étiologie purement infectieuse des tumeurs.

Sur ce point l'épithéliome des voies biliaires, dont la place est grande dans les tumeurs parasitaires a vu récemment son domaine s'étendre considérablement. Deux auteurs belges DAELS et BILTRITS, ont réussi à le provoquer, en particulier chez le cobaye (où aucun cas spontané n'était connu jusqu'ici), par l'action des rayons X et du radium. On retrouve ici, comme dans le cancer distomien, la même intégrité ou insensibilité complète de la travée hépatique. Des faits de cet ordre imposent non seulement une conception étiologique éclectique, mais permettent déjà d'envisager un processus général mettant en jeu des facteurs d'ordre purement biologique ou même physico-chimique. Voici en effet un revêtement au niveau duquel l'absorption prolongée des radiations

détermine une transformation cancéreuse progressive. Il est permis de supposer pour les cancers parasitaires que les toxines issues du parasite vivant ou les produits de décomposition de ce dernier exercent sur le revêtement biliaire des actions diverses et que combinées aux produits de la cytolyse elles entraînent finalement des réactions cancérigènes de type local.

Cette partie de la question touche à la notion des radiations mitogénétiques (1) récemment introduite en biologie générale par l'histologiste russe GURWITSCH et dont les applications à l'étude des tumeurs viennent à peine d'être abordées. Cette notion fondamentale doit être rapprochée des études de DUSTIN sur les poisons karyoclasiques et les ondes cinétiques et d'autre part des progrès de nos connaissances sur le mécanisme du cancer du goudron (études de KENNAWAY, TWORT, etc.). On est ainsi amené à conclure que le mécanisme cellulaire du cancer peut être déclenché en dehors même de l'intervention d'un agent infectieux malgré que l'existence de ce dernier nous paraisse toujours des plus probables chez les Mammifères comme chez les Oiseaux en ce qui concerne les sarcomes.

Il faut donner ici une mention spéciale aux expériences de l'auteur américain MARSH qui, si elles étaient confirmées, ouvriraient une voie d'investigation des plus fécondes. Cet auteur a comparé l'évolution des greffes d'un épithélioma du type habituel (glande mammaire) dans deux lots de souris provenant du même élevage (même généalogie et même régime alimentaire) mais maintenus séparés depuis quatre ans.

Dans le premier lot parasitisme intestinal très marqué (2). Dans le second absence complète des parasites du lot précédent maintenue depuis quatre ans (vérifications fréquentes).

Les greffes ont donné les résultats suivants :

1^{er} lot. — 143 mâles : 94,4 % de greffes positives et 8 % seulement de régressions ultérieures.

2^e lot. — 93 mâles : 94 % de greffes positives et 57 % de régressions ultérieures, chiffre manifestement anormal.

(1) Cette question dont les applications à l'étude des tumeurs commencent à peine d'être soupçonnées vient de faire l'objet d'une revue critique complète de J. MAGROU à laquelle on pourra se reporter (*Presse Médicale*, n° 26, 1^{er} avril 1931).

(2) Un Nématode *Oxyuris (Aspiculuris) tetraptera* est à peu près constant : 30 individus, en moyenne, par souris âgée de 4 à 6 semaines. On trouve en outre à titre inconstant ou accessoire un Cestode *Hymenolepis murina* ou *H. nana* dont le Cysticerque vient se loger dans le foie de l'adulte.

L'auteur a pratiqué ensuite à trois reprises des greffes en zig-zag (greffons provenant d'un animal parasité, passage à des souris sans parasites et vice versa). Résultats :

1^{er} lot. — 52 souris à parasites : 77 % de cas positifs et 15 % de régressions ultérieures.

2^e lot. — 205 souris sans parasites : 90 % de cas positifs et 50 % de régressions ultérieures.

La différence est surtout marquée quand on compare les deux séries d'animaux à greffes positives :

An. sans parasites 185, régressions 94, soit près de 51 %.

An. avec parasites 40, régression 6, soit près de 15 %.

Chez les femelles les différences sont de même ordre mais légèrement moins marquées.

Cette expérience ingénieuse, la première de cet ordre, ouvre le champ à des interprétations diverses. L'auteur reconnaît lui-même que ces différences de parasitisme ne paraissent pas jusqu'ici se traduire d'une façon appréciable dans la fréquence des tumeurs spontanées. Néanmoins ces différences dans le développement des greffes sont déjà fort intéressantes.

On sait d'ailleurs que ces dernières sont beaucoup plus sensibles que les tumeurs spontanées à des variations minimes dans les simples facteurs de croissance. Il semble bien que le parasitisme entraîne ici des modifications humérales favorables à la croissance de la néoplasie. Si cette notion était confirmée elle pourrait expliquer certains faits restés jusqu'ici contradictoires ou d'interprétation difficile (1).

Discussion.

Ayant ainsi envisagé les interprétations divergentes apportées par les auteurs, il nous reste à exposer les quelques conclusions susceptibles d'être provisoirement dégagées de cette question en pleine évolution.

Jusqu'aux recherches récentes démontrant la production expérimentale des cancers par de simples agents physico-chimiques, le problème

(1) Signalons dans le même ordre d'idées une observation récente et encore isolée de BAYON (*Parasitology* 197, p. 328). L'auteur anglais ayant injecté dans le péritoine de 35 souris une émulsion cellulaire grossièrement filtrée de cancer mammaire n'obtint qu'un seul résultat positif (greffe dans la région pylorique) chez un animal qui offrait précisément un kyste parasitaire du foie contenant la larve du *Taenia Crassicolis*.

était, et reste encore selon nous, dominé par deux notions fondamentales : la première est celle du rôle d'un virus filtrant, elle doit être rapportée à Roux qui l'a formulée depuis longtemps dans son enseignement à l'Institut Pasteur. La seconde due à Borrel est celle du rôle cancérigène des parasites. Bien que d'autres auteurs (FIBIGER, BULLOCK et CURTIS, etc.) en aient poussé plus loin la démonstration dans leurs cas particuliers, c'est à l'éminent maître de Strasbourg que revient le mérite de cette conception générale ainsi que des investigations patientes (Aca-riens, Cysticerques, Muspicea) sur lesquelles il l'a fondée.

L'une et l'autre de ces deux notions sortent, à notre avis, intactes du mouvement d'études qui dans ces 20 dernières années a modifié sur tant de points la pathologie expérimentale et comparée des tumeurs et les réserves qui seront formulées plus loin portent seulement sur leur degré de liaison et de convergence.

1° Il convient tout d'abord d'écarter sinon comme inexacte, du moins comme prématurée, l'opinion qui invoque les cancers par agents physiques ou chimiques, à l'encontre de la doctrine de l'origine infectieuse des tumeurs spontanées, en particulier des sarcomes. Il est plus difficile qu'on ne pourrait le croire d'exclure de façon rigoureuse dans ces cancers expérimentaux (goudron, rayons X, radium, etc.), le rôle éventuel d'un virus, bien que ce dernier, nous le reconnaissons volontiers, y soit des plus douteux. Il nous semble plus rationnel d'avoir une conception éclectique assignant par exemple aux sarcomes une origine infectieuse, alors que les épithéliomes garderaient une étiologie variable suivant les cas. Le rôle pathogène d'un virus filtrant dans les sarcomes des Mammifères, bien que sa démonstration directe ne puisse pas être apportée comme chez les oiseaux paraît des plus probables en raison des faits suivants :

a) Analogies dans les évolutions cellulaires (1) spontanées ou expé-

(1) Dans les sarcomes de la poule, spontanés ou expérimentaux, PENTIMALLI et PEYRON ont démontré à peu près simultanément qu'à côté des métastases véritables par embolies cellulaires on observait souvent des nodules viscéraux, nés sur place, de la prolifération du tissu conjonctif ou des fibres musculaires (PEYRON) sous l'influence du virus du sang circulant. Selon PEYRON ce fait prouve simplement que la substance filtrante impossible à séparer de l'élément cellulaire de la tumeur chez les Mammifères est ici beaucoup plus labile et on ne saurait en tirer un argument contre la nature néoplasique vraie des lésions. Par contre, cet auteur est nettement défavorable aux diverses hypothèses (MURPHY-CARREL) d'un agent pathogène non infectieux.

riméntales des sarcomes et surtout des myomes malins dans les deux groupes.

b) Caractère inconstant ou intermittent de la filtrabilité des sarcomes de la poule (1) qui, au début des recherches, avait été considéré à tort comme un caractère distinctif absolu vis-à-vis de ceux des Mammifères.

c) Rôle parfois méconnu du virus dans la genèse expérimentale, chez la poule, de certains sarcomes soi-disant chimiques (goudron, arsenic indol); contagion par les mains ou par des instruments non stérilisés, série de faits probants observés par CRAMER et BEGG, par BORREL, etc.

Nous ne songeons pas à méconnaître l'intérêt des études récentes poursuivies en particulier par l'Ecole de Bruxelles (SLOSSE, REDING) sur les modifications du chimisme humoral (alcalinité, pH, etc...) dans la genèse des états pré-cancéreux, ou même du cancer. Cependant il nous paraît improbable que le fait capital de la filtrabilité démontrant la nature exogène de l'agent étiologique des sarcomes, puisse un jour être considéré simplement comme la conséquence de troubles dans le métabolisme général ou endocrinien.

Il n'est pas interdit d'envisager comme hypothèses de travail les éventualités même les plus improbables; *mais la conception qui ferait de la substance pathogène filtrante un simple produit secondaire de la cellule cancéreuse, n'est pas encore près d'être démontrée.* Si elle devait l'être un jour, il faut convenir que le cancer représenterait un processus vraiment singulier dans la biologie et la pathologie générales des tissus.

2° Dans l'ordre d'idées opposé, il nous paraît inutile ou même inexact de contester le rôle de l'hérédité (prédisposition individuelle, malformations congénitales, mutation, etc...), dans la genèse du terrain cancéreux. Sur ce point il faut convenir que BORREL, tout en reconnaissant mieux qu'au début de ses recherches l'importance des tumeurs d'origine embryonnaire ne tient pas assez compte des faits probants apportés par miss SLYE, BULLOCK et CURTIS, etc. Cette négation nous paraît d'autant moins justifiée que le facteur héréditaire *ne contredit nullement, dans la majorité des cas, l'éventualité d'une origine infectieuse.*

3° Nous restons ainsi fidèle aux deux notions fondamentales du virus

(1) Un sarcome de poule peut cesser, pendant une période plus ou moins prolongée, de se reproduire à l'aide du filtrat seul. Ultérieurement le caractère pathogène du filtrat réapparaît. Cette notion a été mise en évidence par GYE. C'est d'ailleurs le seul fait important qui résulte des travaux de cet auteur dont les conceptions sur le dualisme de l'agent pathogène émises avec quelque bruit ont été par la suite reconnues inexactes.

et du parasitisme cancérigène mais, selon nous, elles ne doivent plus être aussi étroitement liées l'une à l'autre qu'on avait pu le croire au début. La coexistence de parasites et de cancers, par les exemples déjà connus et ceux que l'avenir apportera, constitue un fait théoriquement favorable à une étiologie infectieuse, mais en fait, ce parasitisme reste rare et même exceptionnel jusqu'ici dans les tumeurs des oiseaux qui constituent précisément un objet de choix pour la démonstration du virus. Il s'agit donc d'une question d'ordre moins général que la précédente, elle garde une importance considérable à côté des agents chimiques, des états divers de régénération, etc. Toutefois, la notion du virus cancérigène et son développement dans l'avenir ont pratiquement cessé de lui être liées depuis que les tumeurs des oiseaux ont pris dans la pathologie comparée une place de premier plan.

CHAPITRE XII

CONCLUSIONS

A. — L'association du parasitisme et des tumeurs malignes ne paraît pas avoir, dans les divers exemples jusqu'ici connus, la même importance pour le problème étiologique. On peut actuellement y reconnaître 6 groupes de faits de valeur inégale.

1° Dans le premier on peut placer le sarcome du foie à *Cysticerque* et l'épithéliome *spiroptérien* de l'estomac du rat ainsi que les tumeurs vésicales de la *Bilharziose* chez l'homme. Leur importance tient à la fois au nombre global des cas spontanés ou expérimentaux jusqu'ici observés et à la fréquence relative du pourcentage des cancers par rapport aux sujets infestés.

2° Dans un deuxième groupe nous classons les cancers hépatiques de la *Distomiase* (homme et chat) dont le nombre total est beaucoup plus faible que celui des précédents, bien que le rôle cancérigène du parasite paraisse aussi net. Nous estimons que jusqu'à présent, aussi bien chez l'homme (Extrême-Orient) que chez le chat, ces tumeurs sont restées souvent méconnues.

3° On peut mettre à la suite l'épithéliome gastrique du rat produit par *Hepaticola* et sur la fréquence duquel nous ne sommes pas encore fixés.

4° Ensuite vient une série de groupes plutôt secondaires soit par leur rareté, soit par le rôle discutable du facteur parasitaire : épithéliomes du foie greffés sur *kystes hydatiques*, tumeurs mammaires des souris par *Muspicea*, épithéliomes cutanés par *Acariens* chez l'homme.

5° Encore plus rares ou contestables sont les types néoplasiques suivants :

a) Épithéliomes du côlon et du rectum greffés sur une *Amibiase*.

b) Cancers cutanés ou viscéraux directement liés au *Spirochète* de la syphilis.

c) Tumeurs liées à la *Trichinose* et dont la disparition, grâce à la prophylaxie de cette dernière, est aujourd'hui presque complète.

d) Tumeurs vésicales du rat par *Trichosoma* dont la malignité n'est pas établie.

6° Il convient de réserver provisoirement une place spéciale au cancer broncho-pulmonaire du mouton par *Strongylose* découvert par AYNAUD. Il pourrait, en effet, si la statistique, l'anatomo-pathologie et l'expérimentation viennent confirmer les données initiales de cet auteur devenir un des groupes les plus importants en raison du grand nombre des sujets frappés et des tumeurs qui auraient échappé jusqu'ici à l'observation.

B. — Le rat est jusqu'ici l'animal le plus favorable pour l'étude de la question, avec ses quatre types : épithélioma gastrique par *Spiroptères* et par *Hepaticola*, sarcome du foie par *Cysticercus* et enfin adénome vésical par *Trichosoma*.

C. — D'une façon générale l'action cancérigène des parasites s'exerce exclusivement sur les épithéliums, mis à part le cas particulier du rat dont on connaît l'aptitude spéciale au sarcome.

D. — Dans l'analyse histologique et pathogénique, deux conceptions générales sont en présence : l'une dualiste développée surtout par FIBIGER, considère les lésions inflammatoires comme entièrement distinctes de la tumeur proprement dite et sans lien direct avec celle-ci. L'autre plus communément adoptée admet la succession et surtout le lien entre l'état pré-cancéreux et le cancer lui-même. Les données récentes relatives aux cancers expérimentaux par le goudron, l'arsenic, les rayons X, le radium, paraissent en sa faveur.

E. — L'association du parasitisme et des tumeurs, bien que constituant un argument d'ordre théorique en faveur de l'existence d'un virus, n'a pas apporté jusqu'ici la preuve décisive en faveur de cette notion. On y note même une série de faits pouvant représenter des objections sérieuses. Par contre, les sarcomes des oiseaux constituent pour cette notion de virus, un objet de démonstration particulièrement favorable.

F. — Le parasitisme ne paraît pas jouer jusqu'ici dans les tumeurs des oiseaux un rôle étiologique aussi important que chez les Mammifères.

G. — La plupart des variétés néoplasiques étudiées plus haut (sauf peut-être le sarcome du rat) appellent de nouvelles investigations. Mentionnons en particulier :

a) L'épithélioma *spiroptérien* du rat, surtout pour la signification des états pré-cancéreux et leur lien avec les lésions inflammatoires.

b) Les tumeurs vésicales de la *Bilharziose*. Mêmes recherches et en outre extension de nos connaissances sur la répartition géographique probable (en dehors de l'Egypte).

c) Les cancers hépatiques et pancréatiques de la *Distomase* : Nécessité d'une expérimentation étendue sur le chat pour préciser les stades et le mécanisme. Enquête à poursuivre en Extrême-Orient sur la distribution géographique exacte et la prophylaxie.

d) Les tumeurs mammaires de la souris et leur rapport avec *Muspi- cea* : comparer la fréquence respective des tumeurs chez des animaux d'infestation parasitaire inégale ou nulle et d'hérédité différente.

e) Tumeurs greffées sur *lésions syphilitiques* : Rechercher, de préférence chez le lapin, les conditions d'une transformation cancéreuse des syphilomes expérimentaux (comme dans le cas de BROWN-PEARCE).

f) Cancer broncho-pulmonaire de la brebis sur *Strongylose*. 1^o Fréquence respective des tumeurs dans les élevages, les uns sains, les autres d'infestation inégale (spontanée ou expérimentale). 2^o Etude histologique des cancers au début avec des *Strongles* dans les premiers nodules de prolifération. Détermination de la variété spécialement ou exclusivement cancérigène.

g) Influence du parasitisme sur la prédisposition aux tumeurs spontanées et l'évolution des greffes — nombreux protocoles expérimentaux variables suivant les cas — vérifier en particulier les résultats de MARSH.

Vu : le Président de la thèse,

COUTIÈRE.

Vu : le Doyen,

RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	Pages v
--------------------	------------

LIVRE I

Considérations générales sur le parasitisme :

Définition. Réaction de l'Hôte	1
Effet toxique	2
Action mécanique. Action spoliatrice	4
Action directe. Action humorale	5
Réactions cellulaires : Réactions conjonctives, Réactions néoplasiques	6
Bibliographie des généralités	9

LIVRE II

Considérations préliminaires sur la pathologie générale et comparée des tumeurs ;

Définition	15
Classification et multiplicité des tumeurs	19
Mécanisme général de la formation des tumeurs	20
Caractères cytologiques et biologiques de la cellule cancéreuse, la diversité étiologique des états précancéreux et des tumeurs, leur classification	21

LIVRE III

ETUDE SYSTÉMATIQUE DE L'ASSOCIATION DU PARASITISME AVEC LES PROCESSUS NÉOPLASIQUES

CHAPITRE I

PROTOZOAIRES

RHIZOPODES	25
Amibes. — Genre <i>Entamæba</i> : <i>Entamæba dysenteriae</i>	25
FLAGELLÉS	27

Octomitidés. — Genre <i>Giardia</i> : <i>Giardia intestinalis</i>	27
SPOROZOAIRES	27
Coccidies. — Genre <i>Eimeria</i> : <i>Eimeria perforans</i> . — <i>Eimeria stiedai</i>	28
Sarcosporidiés. — Genre <i>Sarcocystis</i> : <i>Sarcocystis tenella</i>	28
SPIROCHÈTES	28
Genre <i>Treponema</i> : <i>Treponema pallidum</i>	29
<i>Spirochètes divers</i>	30
PSEUDO-PARASITES	31
Bibliographie des Protozoaires.....	33
Bibliographie des pseudo-parasites.....	34

MÉTAZOAIRES

CHAPITRE II

TRÉMATODES

Sous-ordre des <i>Distomata</i>	35
Genre <i>Fasciola</i> : <i>Fasciola hepatica</i> (Grande Douve).....	35
Genre <i>Dicrocoelium</i> : <i>Dicrocoelium dendriticum</i>	38
Genre <i>Clonorchis</i> : <i>Clonorchis sinensis</i>	38
Genre <i>Opisthorchis</i> : <i>Opisthorchis felineus</i>	40
Epithéliome des voies biliaires chez le chat, observations de HOOGLAND.	43
Les tumeurs du pancréas chez l'homme	46
Anatomie pathologique. Lésions habituelles de la Distomiase	47
Les tumeurs dans la Distomiase : Fréquence des tumeurs malignes ...	50
Histopathologie des tumeurs malignes	51
Genre <i>Paragonimus</i> : <i>Paragonimus Westermanni</i>	54
Genre <i>Schistosoma</i>	55
1 ^o <i>Schistosoma haematobium</i> . — Rôle pathogène. — Les tumeurs greffées sur la Bilharziose.....	55
Evolution générale des lésions inflammatoires	59
Hyperplasies épithéliales précancéreuses et tumeurs bénignes.....	60
Tumeurs malignes.....	61
2 ^o <i>Schistosoma mansoni</i>	62
3 ^o <i>Schistosoma japonicum</i>	66
Bibliographie des Trématodes (Distomes)	67
Bibliographie des Schistosomes	69

CHAPITRE III

CESTODES

Genre *Echinococcus* : *Taenia echinococcus* (*Echinococcus granulosis*). — Association de l'Echinocoque avec le cancer : Epithé-

lioma primitif. — Epithélioma secondaire localisé dans le voisinage du kyste	72
Sarcome associé à l'Echinocoque. — Cas incertains	75
Genre <i>Taenia</i> : <i>Taenia taeniaeformis</i> et sa larve <i>Cysticercus fasciolaris</i>	79
— Historique. — Reproduction expérimentale du sarcome chez le rat	80
La genèse du sarcome	83
Anatomie pathologique	84
Mécanisme et pathologie	87
Bibliographie des Cestodes	89

CHAPITRE IV

NÉMATODES

MUSPICEIDÉS	92
Genre <i>Muspicea</i> : <i>Muspicea Borrelli</i> . — Historique. Etude morphologique : Méthode Borrel, Méthode Brumpt	92
Description du parasite. — Evolution. — Mode d'infestation	94
Rôle pathogène	97
SPIRURIDÉS	100
1° Genre <i>Gongylonema</i> : <i>Gongylonema neoplasticum</i> . Métamorphoses. — Rôle pathogène. — Lésions spiroptériennes de la langue et du pharynx	100
Lésions de l'estomac. — Métastases	102
2° Genre <i>Habronema</i> : <i>Habronema megastomum</i>	106
3° Genre <i>Physaloptera</i> : <i>Physaloptera tumefaciens</i>	107
FILARIDÉS	107
Genre <i>Onchocerca</i> : <i>Onchocerca volvulus</i> . — <i>Onchocerca reticulata</i> ..	107
ASCARIDÉS	107
Genre <i>Ascaris</i> : <i>Ascaris lumbricoides</i>	107
OXYURIDÉS	108
Genre <i>Enterobius</i> : <i>Enterobius vermicularis</i> . — <i>Oxyuris curvula</i> . — <i>Heterachis isolonche</i>	108
RHABDITIIDÉS	108
Genre <i>Strongyloides</i> : <i>Strongyloides stercoralis</i>	108
STRONGYLIDÉS	108
Genre <i>Æsophagostomum</i> : <i>Æsophagostomum Brumpti</i> . — <i>Æsophagostomum stephanostomum</i> . — <i>Æsophagostomum columbianum</i> . — <i>Æsophagostomum radiatum</i>	108
METASTRONGYLINÉS. — <i>Strongylus</i> divers chez le mouton. — Relations de la strongylose bronchique et pulmonaire avec le cancer.	109

TRICHOSTRONGYLINÉS	113
Genre <i>Trichostrongylus</i> : <i>Trichostrongylus axei</i>	113
TRICHINELLIDÉS	114
1 ^o Genre <i>Hepaticola</i> : <i>Hepaticola hepatica</i>	114
2 ^o Genre <i>Trichinella</i> : <i>Trichinella spiralis</i>	116
3 ^o Genre <i>Trichosoma</i> : <i>Trichosoma crassicauda</i> ou <i>Trichosomoides crassicauda</i>	117
Nématodes indéterminés	118
Bibliographie des Nématodes	119
Bibliographie de la Trichinose	121

ARTHROPODES

CHAPITRE V

ACARIENS

DEMODECIDES

<i>Demodex folliculorum</i> . — Evolution. — Localisation et rôle pathogène.	122
Rôle du <i>Demodex</i> dans la pathologie du cancer.....	123
<i>Acariens saprophytes</i>	131
Bibliographie des Acariens	133

CHAPITRE VI

INSECTES

ŒSTRINÉS : Cavicole. — Cuticole. — Gastrique : <i>Gastrophilus</i>	134
--	-----

CHAPITRE VII

LE PARASITISME DANS LES TUMEURS DES OISEAUX.	136
---	-----

Bibliographie.....	137
--------------------	-----

CHAPITRE VIII

PARASITES VÉGÉTAUX

BLASTOMYCÈTES	138
MUCOR RACEMOSUS	139
Bibliographie des parasites végétaux	140

CHAPITRE IX

TUMEURS VÉGÉTALES.....	142
-------------------------------	------------

CHAPITRE X

ÉPIDÉMIOLOGIE ET CONTAGION DANS LES CANCERS

ÉPIDÉMIOLOGIE ET CONTAGION DANS LES CANCERS	143
Bibliographie de l'Epidémiologie	146

LIVRE IV

CHAPITRE XI

INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

1 ^{re} <i>Hypothèse</i> : L'association du parasitisme et des tumeurs serait purement accidentelle	147
2 ^e <i>Hypothèse</i> : Le parasite serait l'agent pathogène de la tumeur	149
3 ^e <i>Hypothèse</i> : Le parasite serait le porteur d'un virus exerçant une action cancérigène spécifique	149
4 ^e <i>Hypothèse</i> : L'action cancérigène des parasites s'expliquerait simplement par des facteurs d'ordre biologique général de même nature que ceux qui entrent en jeu dans diverses variétés de cancers spontanés ou expérimentaux	154
<i>Discussion</i>	156

CHAPITRE XII

CONCLUSIONS	160
Table des matières.....	163

